

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

***“PREVALENCIA DEL SÍNDROME DISEJECUTIVO Y SU RELACIÓN CON
EL CONTROL METABÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS
TIPO 2 QUE SON ATENDIDOS EN EL CENTRO DE SALUD NUMERO 4 DE
CHIMBACALLE EN LA CIUDAD DE QUITO EN EL PERIODO
COMPRENDIDO ENTRE LOS MESES DE JUNIO-AGOSTO DEL 2013.”***

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICA
CIRUJANA**

ALARCÓN FUENTES KAREN VANESSA

ANDRADE FIGUEROA IRINA DOMINIC

Director Dr. Francisco Barrera

Metodóloga Dra. Patricia Ortiz

Quito 2013

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto de tesis es el resultado del esfuerzo conjunto de todos los que formamos el grupo de trabajo de investigación. Por esto agradecemos a nuestro director Dr. Francisco Barrera, nuestra Directora Metodológica Dra. Patricia Ortiz y al Dr. Ramiro Ramadán por su ayuda constante y por su generosidad en compartir con nosotros sus conocimientos.

Nuestros sinceros agradecimientos también a todos los pacientes con DM2 que son atendidos en el Centro de Salud Número 4 de Chimbacalle que colaboraron con nuestro proyecto, por su paciencia y entrega.

A nuestros padres quienes a lo largo de toda la vida han apoyado y motivado nuestra formación académica, creyeron en nosotras en todo momento y no dudaron de nuestras habilidades. A Carlos Andrés Hidalgo por su participación intensa en este trabajo porque sin su ayuda no hubiéramos podido finalizarlo.

A nuestros profesores a quienes les debemos gran parte de nuestros conocimientos, gracias a su paciencia y enseñanza y finalmente un eterno agradecimiento a esta prestigiosa universidad la cual abrió sus puertas a jóvenes como nosotras, preparándonos para un futuro competitivo y formándonos como personas de bien.

DEDICATORIA

A mis padres Martha Victoria Figueroa y Gustavo Andrade por haberme acompañado todos estos años por el sendero de la vida, por su generosidad al educarme y brindarme esa energía constante para seguir adelante caminando sin rendirme, pero más que nada, por su amor. A mis hermanos Gustavo y Carlos Antonio por ser mis compañeros constantes en mi formación como ser humano. A mi Sobrina Paula Antonella por brindarme esa alegría inocente que me llena el alma.

A mi amiga y compañera Karen Alarcón por su amistad sincera por ser mi compañera de alegrías y tristezas, por su constancia en la realización de este proyecto por confiar en mí y más que nada por su apoyo incondicional.

A mi compañero de vida Carlos Andrés Hidalgo por su amor, comprensión, por ser mi mejor amigo, por su ayuda constante en este proyecto y por creer en mí.

A mi Amigo y Maestro Dr. Francisco Barrera por haberme regalado conocimientos de vida y de ciencia, por ser el mentor de este proyecto y por ayudarnos a conseguir nuestros objetivos.

Irina

DEDICATORIA

A Dios por haberme permitido culminar esta etapa, por darme las fuerzas para no rendirme a lo largo del camino y saberme guiar para tomar las mejores decisiones.

A mis padres Diego Alarcón y Sandra Fuentes por su apoyo incondicional a lo largo de mi vida, y por haberme entregado todo lo que soy como persona: mis valores, mis principios, y coraje para conseguir mis objetivos. A mi hermano Diego quien ha sabido sacarme siempre una sonrisa en momentos difíciles y ha sido un ejemplo de perseverancia.

A mí querida mami pelita: Piedad Ruales, por su infinito amor y apoyo inmenso.

Al amor de vida, mi esposo Diego Andrade por haber sido un pilar fundamental para que este logro sea posible, por ser mi mejor amigo, por todo su amor, su comprensión, y por su ayuda incondicional a lo largo de todos estos años de estudio. A mi pedacito de cielo, mi hermosa Isabella quien es mi razón para luchar cada día.

A mis compañeros y amigas especialmente a mi compañera de tesis mi amiga Irina Andrade; por tanto aprendizaje y crecimiento a diario, por ser ese gran apoyo en cada momento, por tantas lágrimas y risas, por su cariño, respeto y generosidad.

Karen

TABLA DE CONTENIDOS

TABLA DE CONTENIDOS	v
INDICE DE TABLAS.....	viii
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	ix
GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	x
RESUMEN.....	xii
ABSTRACT	xiv
CAPÍTULO I. INTRODUCCION.....	1
CAPÍTULO II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	6
2.1 DIABETES.....	6
2.1.1 Criterios diagnósticos ADA 2013.....	6
2.1.2 Clasificación de diabetes	6
2.1.3 Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2:.....	7
2.1.5 Parámetros de control de la Diabetes mellitus tipo 2	9
2.2 DETERIORO COGNITIVO y SÍNDROME DISEJECUTIVO	10
2.2.1 Funciones Disejecutivas	11
2.2.2 Fisiopatología del Deterioro Cognitivo y Síndrome Disejecutivo en Diabetes.-	13

2.2.3 Diagnóstico de deterioro cognitivo y Síndrome Disejecutivo	17
2.3 CONTROL METABÓLICO EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2	20
2.4 ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN DIABETES MELLITUS TIPO 2	21
2.5 Problema.....	23
2.6 Objetivo general	24
2.6.1 Objetivos específicos	24
2.7 Hipótesis	24
CAPÍTULO III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	26
3.1 Tipo de estudio	26
3.2 Muestra.....	26
3.3 Operacionalización de variables.....	28
3.4 Procedimientos de intervención	30
3.4.1 Instrumentos	30
3.4.2Procedimientos de recolección de información.....	31
3.5 Plan de análisis de datos	32
3.6 Aspectos bioéticos	32
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	34
4.1 Características demográficas.....	34
4.2 Análisis del control metabólico	35
4.3 Análisis del estado cognitivo.....	37

4.4 Análisis de funciones ejecutivas en los test MMSE y MoCA.....	41
4.5 Prevalencia de Síndrome Disejecutivo.....	42
4.6 Análisis bivariable.....	44
4.6.1 Relación entre características demográficas y deterioro cognitivo	44
4.8 Análisis bivariable de control metabólico con los resultados obtenidos en los test de valoración cognitiva.....	49
4.9 Estimación del OR de síndrome disejecutivo con control metabólico.....	59
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN	61
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	66
6.1 RECOMENDACIONES	67
CAPITULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	68
ANEXOS	75

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tratamiento farmacológico de la DM2	8
Tabla 2. Funciones Ejecutivas: Procesamiento, correlación anatómica y presentación clínica.	12
Tabla 3. Parámetros de control metabólico en la DM2.....	21
Tabla 4. Operacionalización de variables	28
Tabla 5. Distribución por Sexo	34
Tabla 6. Distribución de edad y tiempo de enfermedad.....	34
Tabla 7. Frecuencias de control metabólico en pacientes con DM2.....	35
Tabla 8. Prevalencia de parámetros metabólicos distribución por sexo	36
Tabla 9. Estadística descriptiva de los Test de valoración cognitiva y disejecutiva..	38
Tabla 10. Grados de deterioro cognitivo y síndrome disejecutivo valorados con el MMSE.....	39
Tabla 11. Grados de deterioro cognitivo y síndrome disejecutivo valorados con el MoCa.....	39
Tabla 12. Valoración de la función visoespacial mediante TRO, TRC y Figura compleja de Rey	40
Tabla 13. Test de HADS en la valoración de ansiedad y depresión.	40
Tabla 14. Frecuencias de funciones ejecutivas mediante MMSE.....	41
Tabla 15. Frecuencias de funciones cognitivas MoCA.....	42
Tabla 16. Análisis bivariable de edad y deterioro cognitivo.....	45
Tabla 17. Análisis bivariable de sexo y deterioro cognitivo	46

Tabla 18. Análisis bivariable de escolaridad y deterioro cognitivo	47
Tabla 19. Análisis bivariable de tiempo de enfermedad y deterioro cognitivo	48
Tabla 20. HBA1C y test cognitivos	50
Tabla 21. Colesterol total con test cognitivos	51
Tabla 22. LDL con test cognitivos	52
Tabla 23. Triglicéridos con test cognitivos	53
Tabla 24. HDL con test cognitivos	54
Tabla 25. Creatinina con test cognitivos	55
Tabla 26. Microalbuminuria con test cognitivos	56
Tabla 27. Presión sistólica con test cognitivos	57
Tabla 28. Presión diastólica con test cognitivos	58
Tabla 29. Estimación de OR de síndrome disejecutivo con control metabólico.	59

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1	13
Ilustración 2. Prevalencia de Síndrome Disejecutivo en la población de pacientes con DM2 y en la población muestral.	43
Ilustración 3. Prevalencia de síndrome disejecutivo en pacientes con DM2 que son atendidos en el CSN4 de Chimbacalle en el periodo comprendido entre los meses junio-agosto 2013	44

GLOSARIO DE TÉRMINOS

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

MMSE: Mini Mental State Examination

MoCA: Evaluación cognitiva Montreal

CDT: Prueba de dibujo del reloj

HIV: Virus de inmunodeficiencia humana

ADOS: Antidiabéticos orales

NY: New York

PPAR: Proliferador de Peroxisoma Activados los Receptores

GLP-1: Péptido similar a glucagón

GIP: Péptidoinsulíntrópico dependiente de glucosa

DCL: Deterioro cognitivo leve

B- amiloide: Beta amiloide

AGEs: Producto de degradación de la glicación

ROSs: Especies reactivas de oxígeno

GLUT4: Transportador de Glucosa 4

CDR: Clinical Dementia Rating

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

PA: Presión Arterial

c-HDL: Lipoproteína de alta densidad

c-LDL: Lipoproteína de baja densidad

TG: Triglicéridos

TRC: Dibujo del reloj a la copia

TRO: Dibujo del reloj a la orden

IC: Intervalo de confianza

ICS: Intervalo de confianza superior

ICS: Intervalo de confianza inferior

IDF: International Diabetes Federation

RESUMEN

Objetivo: Identificar la prevalencia del síndrome disejecutivo y su relación con el control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Centro de Salud de Chimbacalle entre Junio y Agosto del 2013.

Materiales y Métodos: Se desarrolló un estudio de corte transversal que incluyó una muestra de 124 pacientes que tienen diabetes mellitus tipo 2. Las variables analizadas fueron funciones disejecutivas, factores sociodemográficos (edad, sexo, escolaridad), tiempo de diagnóstico de la enfermedad, control metabólico (glucosa, hba1c, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, presión arterial). Se realizó una valoración neuropsicológica para determinar el estado ejecutivo que incluyó los siguientes test: Mini Mental Stateexamination, Montreal cognitiveassessment (MOCA), Prueba del dibujo del reloj, Figura compleja de Rey-osterrieth, Test de HADS, Escala Clinical Dementia Rating (CDR) de Hughes.

Resultados: Se encontró que la prevalencia de Síndrome disejecutivo para toda la población de pacientes con DM2 que acuden al CSN°4 de Chimbacalle fue de 22,7% (ICS= 26,47; ICI=18,97) y la prevalencia de la muestra estudiada fue de 92,74% (ICS=97,71; ICI= 87,77). Dentro de los pacientes estudiados la mayoría fueron mujeres (87,9%), la edad media fue de 63,48 (R:34-84 años) y el tiempo de enfermedad de 9,66 +/- 6,9. La HBA1C que es uno de los parámetros de mayor importancia se encontró una media \bar{X} 8,039 +/-2,2 este valor es mayor al esperado en pacientes con DM2 con un buen control; los triglicéridos se hallan fuera de los rangos esperados (hasta 150mg/dl) con 178,43 mg/dl y al valorar microalbuminuria estuvo presente en el 14 % de los pacientes. En los test aplicados, el MMSE tuvo

una media de 26,52 \pm 3,02 lo que indica que no hay deterioro sin embargo el valor se encuentra en el límite, este hallazgo difiere con el encontrado en el Moca \bar{X} 20,90 \pm 4,87 que indica presencia de síndrome disejecutivo.

Por otra parte al analizar el test de HADS se encontró que los pacientes presentan algún grado de ansiedad \bar{X} 8,69 \pm 4,57, sin encontrarse un grado de depresión \bar{X} 4,21 \pm 4,12. Los test TRO Y TRC que analizan una de las funciones ejecutivas como es la función visoespacial predomina la ausencia de síndrome disejecutivo obteniéndose en el TRO el 66,1% (n:42) de pacientes sin alteración y en el TRC EL 82,3% (n:102). Al contrario del test de la figura compleja de rey a la orden donde hay un alto porcentaje de pacientes con riesgo de desarrollar síndrome disejecutivo 66,1%. Los indicadores de control metabólico en pacientes con DM2 fueron analizados buscando una correlación significativa con la presencia o no de síndrome disejecutivo. Sin embargo en la mayoría de resultados obtenidos no se encontró significancia. Al realizar el análisis de colesterol total con los test cognitivos únicamente se encontró significancia con el test TRC (p 0,041). En el test Figura compleja de Rey a la copia que evalúa la función visoespacial al relacionarle con el HDL se encontró significancia (p 0,03) Conclusiones: Se encontró una alta prevalencia de algún grado de deterioro cognitivo en pacientes con diabetes, sin embargo no se demostró relación entre un mal control metabólico y el incremento de síndrome disejecutivo.

ABSTRACT

Objective: To identify the prevalence of dixejecutive syndrome and its relation to metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus treated at the "Centro de Salud de Chimbacalle" between June and August of 2013 .

Materials and Methods: We developed a cross -sectional study included a sample of 123 patients with type 2 diabetes mellitus. The variables analyzed were dixejecutive functions, sociodemographic factors (age, sex, and education), disease time, metabolic control (glucose, HbA1c, total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, blood pressure). Neuropsychological assessment was performed to determine the executive state which included the following tests : Mini Mental State examination , Montreal cognitive assessment (MOCA) , Clock Drawing Test , Rey Complex Figure - Osterrieth , HADS test , ClinicalDementia Rating (CDR) of Hughes .

Results: We found that the dysexecutive syndrome prevalence for the entire population of patients with T2DM attending the 4 of Chimbacalle CSN was 22.7 % (ICS = 26.47; ICI = 18.97) and the prevalence of study sample was 92.74 % (ICS = 97.71; ICI = 87.77). In most patients studied were women (87.9 %), the mean age was 63.48 (R: 34 -84 years) and disease duration of 9.66 + / - 6.9. The HbA1c is one of the most important parameters were found half 8,039 + / -2.2 this value is higher than expected in patients with T2DM with good control ; triglycerides are outside expected ranges (up to 150mg / dl) to 178.43 mg / dl and to assess microalbuminuria was present in 14% of patients. In the test applied had an average MMSE of 26.52 + / - 3.02 which indicates that no impairment however is the value at the boundary, this

finding differs from that found in the Moca 20.90 ± 4.87 indicating dysexecutive syndrome presence.

In addition to analyzing the HADS test patients were found to have some degree of anxiety 8.69 ± 4.57 , without encountering a depression rating 4.21 ± 4.12 . TRO and CRT Tests examining one of the executive functions such as visuospatial function predominantly dysexecutive syndrome no TRO obtained in 66.1 % (n = 42) of patients without alteration and the TRC the 82.3 % (n : 102) . Unlike the complex figure test king to order where there is a high percentage of patients with dysexecutive syndrome risk of 66.1 %. The indicators of metabolic control in patients with T2DM were analyzed looking for a significant correlation with the presence or absence of dixejecutivo syndrome. However, in the majority of results was not found significant. When analyzing total cholesterol with cognitive tests found significance only with the TRC test (p 0.041). In the Rey Complex Figure test the copy which evaluates visuospatial function to link him with HDL significance was found (p 0.03) Conclusions : We found a high prevalence of some degree of cognitive impairment in patients with diabetes , however there was no relation between poor metabolic control and increased dysexecutive syndrome .

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un síndrome crónico degenerativo que representa un problema de salud pública a nivel mundial (Whitmer, R. 2007). La prevalencia de diabetes en el mundo fue estimada en el 2,8% en el año 2000 y se presume que será de un 4.4 % en el 2030. El número total de personas con diabetes se incrementará de 171 millones en el año 2000 a 366 millones en el año 2030 (Wild, S 2004)

En el Ecuador, ocupa actualmente la segunda causa de mortalidad por enfermedades crónicas, la primera en mujeres y la cuarta causa en hombres según el (Instituto Nacional de Estadística y Censos INEC), y son las complicaciones producidas principalmente por un control glucémico inadecuado las que pueden llevar al deterioro en la salud, a graves complicaciones e inclusive la muerte. Esta enfermedad se asocia con una morbilidad importante, debido a la afectación micro y macrovascular, dentro de estas se incluye una disfunción neurológica. Aunque los efectos de la diabetes en el sistema nervioso periférico están bien establecidos, los efectos en el sistema nervioso central no están claros (Arvanitakis Z, W. R. 2006). La DM2 ha sido relacionada con una disminución en la cognición y un mayor riesgo de demencia, que incluyen tanto la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular (Velayudhan L, P. M. 2010).

Aunque la diabetes ha sido considerada como un factor de riesgo de deterioro cognitivo, las funciones cognitivas en pacientes con diabetes no suelen ser evaluadas en las consultas médicas de rutina. El deterioro cognitivo podría ser otro factor

asociado con un mal control y también con una mala adherencia al tratamiento y a los enfoques educativos, tales como la orientación de dietas y ejercicio (Alencar RC, 2010).

La relación de deterioro cognitivo y Diabetes tipo 2 se le atribuye tanto la hipoglicemia como la hiperglicemia (Christopher T. (2012). Al ser la DM2 un desorden metabólico asociado con alteraciones estructurales y funcionales de varios órganos en el individuo, se plantea que la hiperglucemia crónica y la hipoglucemia recurrente severa, pueden tener efectos en la estructura y función del cerebro (Jacobson A. 2002). Dentro de las funciones cognitivas que se han visto afectadas por la Diabetes tipo 2 se encuentran una disminución en la velocidad psicomotriz, función ejecutiva, memoria verbal, velocidad de procesamiento y función motora compleja, la memoria de corto plazo, de largo plazo, la fluidez verbal y la retención y atención visual (Christopher T, (2012). El Mini Mental State Examination (MMSE), que fue ideado por Folstein et al., en 1975, es la prueba más utilizada para deterioro de la cognición en el mundo. Estas pruebas no requieren de ningún equipo especializada y es fácil de realizarla (Shuban N, 2012). Sin embargo existen otros test que valoran el estado cognitivo como es la evaluación Cognitiva Montreal (MoCA) este es un instrumento de evaluación creado por Nasreddine et al. (2005) para detectar el deterioro cognitivo leve, es uno de los test más ampliamente utilizado en pruebas de cribado cognitivo en la práctica clínica, el MoCA es más amplio y más exigente en la evaluación de la memoria. Estas características hacen que el MoCA sea más sensible a los déficits cognitivos leves (Claudia M, 2013) (Cheryl A, 2009). La prueba del dibujo del reloj (CDT) cumple con los criterios

definidos para un instrumento de evaluación cognitiva. Se nutre de una amplia gama de habilidades cognitivas como las funciones ejecutivas, es rápido y fácil de administrar y anotar con una excelente aceptación por parte de los sujetos. Se lo ha considerado como una prueba complementaria del Mini-Mental State Examination (KI, S. 2000). La CDT evalúa la función cerebral frontal y temporoparietal mediante el cribado de las siguientes habilidades cognitivas: comprensión del material verbal, apraxia, la capacidad visuo-espacial, la función ejecutiva, y el pensamiento abstracto (Korner, E., & Lauritzen, L. 2012).

1.1 Justificación

La esperanza de vida es cada vez mayor en la población mundial y este fenómeno debe ser estudiado para garantizar una mejor calidad de vida. Una de las enfermedades que hoy en día afecta a gran parte de la población es la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). Esta enfermedad incrementa por dos veces el riesgo de que el paciente tenga una alteración cognitiva (Wild, S 2004).

Actualmente, se estima que hay 371 millones de personas que sufren de Diabetes Mellitus (Federation, 2012), pero si la gente no toma precauciones contra la diabetes, según la Organización Mundial de la Salud para el año 2025 habrá un aumento del 100% de la incidencia de esta enfermedad (Aszalós, Z. 2007).

Algunos de los factores que conducen a este aumento son el envejecimiento de la población, la obesidad (80% de las personas con DM2 tienen sobrepeso), dieta inadecuada y la falta de actividad física. El diagnóstico de la DM2 es creciente y se

ha convertido en un problema mundial importante en la salud pública (Aszalós, Z. 2007).

Según la IDF En el Ecuador la prevalencia de DM2 es del 6,89% (Federation, 2012), además en el estudio (High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in urban Latin America: the CARMELA Study) se encuentra una prevalencia del 6,2% en pacientes con DM2 en la ciudad de Quito, siendo más frecuente en la población femenina con un 7,3% en comparación con la población masculina que es de un 4,6% (Escobedo, J., & Buitron, L. 2009).

La prevalencia de deterioro cognitivo atribuido a la diabetes es de 8,8% en toda la población estudiada, 8,4% en Afroamericanos, 11,0% en Hispanos y un 4,6% para personas blancas no Hispanas. De acuerdo a lo que manifiesta el artículo (Relation of Diabetes to Mild Cognitive Impairment, ARCH NEUROL/VOL, 2007) es evidente que existe deterioro cognitivo en los pacientes que tienen DM2, esto justifica el trabajo de investigación propuesto. En la responsabilidad de afrontar un problema de salud que bordea lo epidémico desde el concepto de enfermedad sistémica considerando que la cognición corresponde a un deterioro del sistema nervioso central. Al alterarse la cognición del ser humano hay una alteración de la relación con uno mismo y con lo que implica la relación con los demás y las diferentes actividades que permiten la convivencia del ser humano, lo que lleva a que el paciente con diabetes y con alteración de la cognición no tenga una calidad de vida adecuada lo que puede llevarle a conflictos sociales por el abandono que pueden sufrir por falta de entendimiento de la familia y volverse un problema hacia la sociedad. Se justifica esta investigación en función de que es necesario ampliar información acerca de la

prevalencia de síndrome disejecutivo en pacientes con DM2 en la población Ecuatoriana.

CAPÍTULO II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 DIABETES

El término diabetes mellitus (DM) define alteraciones metabólicas de múltiples etiologías caracterizadas por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o en ambas. (Care, 2013)

2.1.1 Criterios diagnósticos ADA 2013

Hemoglobina glicosilada mayor a 6,5 mg/dL

Glucosa ayunas mayor a 126mg/dL

Glucosa post prandial mayor a 200mg/dL

Las recomendaciones incluyen realización de screening, diagnóstico, y acciones terapéuticas.

2.1.2 Clasificación de diabetes

4 clases clínicas

- Tipo 1: como resultado de la destrucción de células b, usualmente con una deficiencia de insulina absoluta.
- Tipo 2: Resultado de un defecto progresivo de secreción de insulina, generando una Resistencia a la insulina.
- Otros tipos específicos de diabetes como defectos genéticos en la función de las células b, defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino como fibrosis cística, inducida químicamente por tratamiento con drogas para HIV o posterior a un trasplante de órganos, diabetes gestacional (Care, 2013).

2.1.3 Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2:

- Si no existe contraindicación y es tolerada, la metformina es el tratamiento de elección inicial para el tratamiento de la DM2.(Care, 2013)
- En la diabetes tipo 2 de diagnóstico reciente, los pacientes con síntomas marcados y/o glucemias o A1C elevadas, considerar hacer tratamiento con insulina desde el principio, con o sin agentes adicionales. (Care, 2013)
- Si la monoterapia con agente no insulínico a las dosis máximas toleradas no alcanzan o mantiene la meta de A1C en un tiempo de 3 a 6 meses, añada un segundo agente oral, un agonista del receptor GLP-1 o insulina (Care, 2013).
- Para la elección del fármaco se recomienda un enfoque centrado en el paciente, considerar la eficacia, el costo, los efectos adversos, efectos sobre el peso, las comorbilidades, el riesgo de hipoglucemia y las preferencias del paciente. (Care, 2013)

- Debido a la naturaleza progresiva de la diabetes tipo 2, la terapia con insulina eventualmente en el tiempo es la terapia final para muchos pacientes con diabetes tipo 2.(Care, 2013)

Tabla 1.Tratamiento farmacológico de la DM2

Clase	Mecanismo acción/efectividad	Efectos secundarios	Contraindicaciones
Metformina (biguanidas)	Tiene su mayor efecto a nivel hepático donde inhibe la gluconeogénesis y por lo tanto la producción hepática de glucosa durante el ayuno, aunque también tiene un importante efecto sensibilizador de la insulina a nivel periférico y las personas que la toman ganan menos peso que con otros ADOs.	Con frecuencia produce intolerancia gastrointestinal, especialmente si no se tiene cuidado en dosificarla gradualmente. Sin embargo, la intolerancia puede presentarse meses o años después.	Está contraindicada en presencia de insuficiencia renal o hepática y en alcoholismo, porque se puede producir acidosis láctica.
Sulfonilureas	Tienen su principal efecto como secretagogos de insulina, aunque algunas de última generación como la glimepirida y la gliclazida tienen efectos adicionales favorables sobre el sistema cardiovascular, la función endotelial y la célula beta	Su principal efecto secundario es la hipoglucemia que es menos frecuente con las de última generación y en particular con las de Acción prolongada que se administran una vez al día. Muy rara vez se pueden presentar reacciones cutáneas, hematológicas o Hepáticas.	Algunas, como la glibenclamida, están contraindicadas en falla renal porque sus metabolitos hepáticos conservan acción hipoglucemiante.
Meglitinidas	Tienen su principal efecto como secretagogos de insulina	Su principal efecto secundario es la Hipoglucemia aunque se presenta menos que con las sulfonilureas, por tener una acción más corta. Rara vez se pueden presentar reacciones gastrointestinales	Por su metabolismo hepático, se deben evitar en falla severa de este órgano. Además, la nateglinida se debe evitar en falla renal severa.
Tiazolidinedionas	Tienen su principal efecto como Sensibilizadoras de la insulina, aunque cada vez se encuentran más efectos antiinflamatorios/ antiaterogénicos derivados de su acción sobre las citoquinas producidas por el tejido adiposo. El efecto sobre los lípidos es variable dependiendo del tipo de glitazona.	Su principal efecto secundario es el edema (especialmente en combinación con insulina) y la ganancia modesta de peso	Están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardíaca severa (grados III y IV de la clasificación de NY)
Inhibidores de alfa glucosidasas	Su principal efecto es la inhibición parcial de la absorción de disacáridos, por lo cual retardan la absorción post-prandial de carbohidratos	Su principal efecto secundario es la flatulencia, especialmente si no se tiene cuidado en dosificarla gradualmente.	Bloquea la absorción de disacáridos como el azúcar, por lo cual en el caso de hipoglucemia se debe ingerir solo glucosa

Fuente: Guías ALAD 2013 de diagnóstico control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2.

Elaborado por. Alarcón Karen y Andrade Irina.

Agonistas PPAR gamma, alfa y delta: Los estudios en personas con diabetes están apenas comenzando, pero los estudios experimentales indican que la interacción con

los receptores delta provee algunas ventajas especialmente en lo que se refiere a minimizar los efectos secundarios como la ganancia de peso. Su seguridad aún no está totalmente establecida.(Bustos et al., n.d.)

Agonistas/moduladores de Incretinas: Las incretinas son hormonas producidas en el intestino que se liberan con la ingesta de alimentos y actúan a nivel pancreático potenciando la liberación de insulina mediada por glucosa inhibiendo la liberación de glucagón. La principal incretina es el péptido similar a glucagón (GLP-1) aunque también juega algún papel el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP).Ambas tienen propiedades antiapoptóticas y regenerativas de las células beta (Bustos et al., n.d.).

2.1.5 Parámetros de control de la Diabetes mellitus tipo 2

Hemoglobina glicosilada menor 7mg/dL

LDL menor a 100mg/dL

TA <140/80 mm Hg

Glucosa preprandial 70–130 mg/dL

Glucosa postprandial <180 mg/dL

(Care, 2013)

2.2 DETERIORO COGNITIVO Y SÍNDROME DISEJECUTIVO

El deterioro cognitivo es un síndrome clínico caracterizado por la pérdida o el deterioro de las funciones mentales en distintos dominios conductuales y neuropsicológicos, tales como memoria, orientación, cálculo, comprensión, juicio, lenguaje, reconocimiento visual, conducta y personalidad (Mora-simón et al., 2012). Visto como un síndrome geriátrico, es una alteración de cualquier dimensión de las funciones mentales superiores, de la cual se queja el paciente, pero se puede o no corroborar por pruebas neuropsicológicas, y que generalmente es multifactorial, tales como: depresión, déficit auditivo y visual, hipotiroidismo, efectos adversos de medicamentos, entre otros dan lugar a una sola manifestación (Mora-simón et al., 2012). Este síndrome amerita una evaluación integral para determinar si el paciente cursa con demencia, o algún otro problema que pueda ser resuelto. (Mora-simón et al., 2012)

La demencia es un trastorno neurológico con manifestaciones neuropsicológicas y neuropsiquiátricas que se caracteriza por deterioro de las funciones cognitivas y por la presencia de cambios comportamentales.

Dicho de otra manera, es un síndrome clínico que se caracteriza por una pérdida adquirida de habilidades cognoscitivas y emocionales de suficiente severidad para interferir con el funcionamiento social, ocupacional, o ambos.

Deterioro cognitivo y demencia son conceptos similares, pero se deben diferenciar por el grado de afectación en la alteración en la funcionalidad. Por ejemplo, el término “deterioro cognitivo leve” en la actualidad se utiliza para referir a las

personas que presentan evidencia de deterioro cognitivo principalmente de la memoria, en las pruebas neuropsicológicas pero no reúnen criterios para demencia.

Este término, también se utiliza para reconocer la fase transicional entre el envejecimiento habitual y la demencia en etapas tempranas. El deterioro cognitivo leve puede ser una manifestación temprana de Demencia tipo Alzheimer.

El deterioro cognitivo leve (DCL) es un síndrome clínico que consiste en una disminución medible de la memoria y/o más funciones cognoscitivas pero que no tiene afectación en las actividades de vida diaria, ni cumple con los criterios de síndrome demencial.

El deterioro cognoscitivo leve se clasifica de acuerdo a la presencia o no de alteración de la memoria acompañada o no de alteración en otro dominio cognitivo.

(“Deterioro Cognitivo Leve: Definicion y Clasificacion,” 2012)

1. Deterioro cognoscitivo amnésico de dominio único.
2. Deterioro cognoscitivo amnésico de múltiples dominios.
3. Deterioro cognoscitivo no amnésico de dominio único.
4. Deterioro cognoscitivo no amnésico de múltiples dominios

2.2.1 Funciones Disejecutivas

El impacto devastador de la diabetes mellitus en las funciones renales, vasculares de la retina y de nervios periféricos están bien documentadas, sin embargo también hay

evidencia de que personas con esta enfermedad presentan daños en la planeación, coordinación, secuencia y monitorización de operaciones cognitivas conocidas como funciones ejecutivas.(a Miyake et al., 2000)

2.2.1.1 Concepto y procesamiento de las funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas fueron descritas por primera vez por Vaddelley y Hitch como funciones ejecutivas centrales responsables de la memoria de trabajo. Estas funciones involucran mucho más que solo los procesos de control responsables de la planeación, coordinación, secuencia y monitorización. Aunque algunos autores también han descrito como funciones ejecutivas a la atención las funciones visoespaciales el razonamiento y la planeación. (A. Miyake & Friedman, 2012)

Tabla 2. Funciones Ejecutivas: Procesamiento, correlación anatómica y presentación clínica.

Habilidad cognitiva	Procesos ejecutivos	Correlación anatómica	Presentación clínica
Planeación y razonamiento	Actualización y secuencia.	Corteza prefrontal y dorsolateral	Desorganización
Organización	Trasferencia de atención* Secuencia, actualización, iniciación, función visoespacial*.	Corteza prefrontalsuperomedial	Apatía
Juicio	Actualización e inhibición*.	Corteza orbitofrontal y ventromedial	Desinhibición
Resolución de problemas	Transferencia de atención. Actualización y funciones visoespaciales.	Corteza prefrontaldorsolateral.	Perseverancia

Fuente: Jason L.Executive Function and Type 2 Diabetes: Putting the Pieces Together. Journal of American Physical Therapy Association.2013.Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

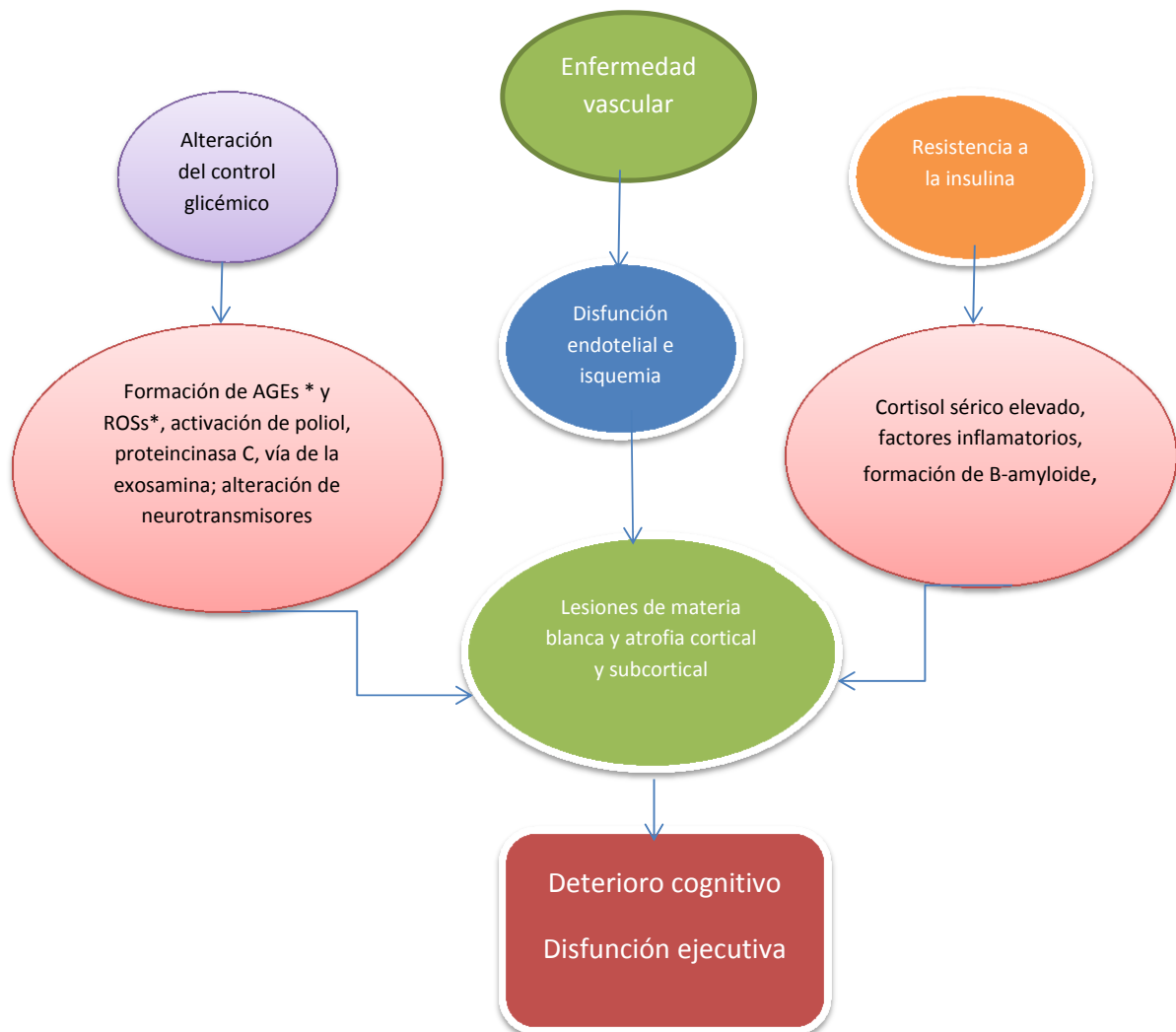
***Transferencia de atención:** Incapacidad para pasar de la realización de un test irrelevante a uno relevante. (a Miyake et al., 2000)

***Inhibición:** Se refiere a la supresión deliberada de una respuesta automática. (a Miyake et al., 2000)

***Función visoespacial:** Es la habilidad de entender la información visual, mantener una imagen visual y la manipulación de esta dentro de la memoria.(A. Miyake & Friedman, 2012)

2.2.2 Fisiopatología del Deterioro Cognitivo y Síndrome Disejecutivo en Diabetes.-

Ilustración 1.



Fuente: Christopher TCognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. Endocrine Reviews.2008. Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

2.2.2.1 El rol de la hiperglicemia

Aunque los mecanismos a través de los cuales la hiperglicemia causa deterioro cognitivo no están claros, en otros órganos la hiperglicemia altera la función de la vía del poliol, aumenta la formación de productos de degradación de la glicación, la activación del diacilglicerol de la proteincinasa C e incrementa la glucosa en la vía de la exosamina, estos mismos mecanismos pueden inducir cambios en la función

ejecutiva en pacientes con diabetes. Además la hiperglicemia causa daño orgánico a través del aumento de especies de oxígeno reactivo particularmente el superóxido el que puede a su vez aumentar la activación de la vía del poliol, incrementar la formación de los AGEs, activar la proteína cinasa C y aumentar la derivación de la glucosa en la vía de la exosamina.(Brownlee, 2005)

2.2.2.2 El rol de la enfermedad vascular

Los Pacientes con diabetes tienen el riesgo de 2-6 veces de presentar enfermedad cerebro vascular de causa trombótica. Un mecanismo potencial por el que la hiperglicemia puede causar un daño isquémico es la acumulación de lactato lo que produce acidosis celular y daño a largo plazo. Otro mecanismo es la acumulación del glutamato, este aminoácido excitatorio causa daño neuronal. (Li et al., 2000)

2.2.2.3 El rol de la hipoglicemia

La corteza, el ganglio basal y el hipocampo parecen ser los más vulnerables a la hipoglicemia presentando necrosis laminar y gliosis conocida como una proliferación de astrocitos en regiones lesionadas del sistema nervioso central y que por lo general deja como saldo la formación de una cicatriz glial, este proceso es parte del envejecimiento en individuos de la tercera edad.(104) Existe la hipótesis de que la hipoglicemia provoca daño neuronal debido a una sobreactivación del receptor de

N-metil de aspartato que es un neurotransmisor excitatorio que causa daño neuronal. (Press, York, Pharmacology, & October, 1989)

Los episodios hipoglicémicos en pacientes con diabetes pueden durar de 1 a 12 horas y pueden causar interrupción del sueño, la fase del sueño que suele interrumpirse es la fase de las ondas lentas al principio de la noche que es la fase donde se consolida la memoria es por eso que se ha visto mayor alteración de la memoria de corto plazo en pacientes que presentan episodios de hipoglicemia en la noche. (Hara, 2007)

2.2.2.4 El rol de la resistencia a la insulina y el B-amiloide

Los receptores de insulina y la expresión de Rna mensajeros han sido encontrados distribuidos en el cerebro en el bulbo olfatorio, el hipotálamo, en el hipocampo, en la corteza cerebral y en la amígdala. El GLUT4 (transportador de glucosa 4) se ha encontrado en el hipotálamo y en la medula espinal, el GLUT4 y el GLUT 8 tienen propiedades similares en la respuesta a la insulina en muchos tejidos incluyendo el cerebral. (Wenk, 2006)

En el Alzheimer se ha encontrado que se produce un defecto en la señalización de la insulina asociado con una acumulación patológica del péptido B-amiloide y de la proteína tau hiperfosforilada. La enzima degradadora de la insulina es una proteasa involucrada en la degradación del B-amiloide y la insulina y el B-amiloide puede competir en la degradación.

El estrés oxidativo y la microinflamación son los mediadores de la resistencia a la insulina en el cerebro a través de la vía del ácido docosaexaenoico, ácidos omega 3 los cuales también pueden ser protectores. Los individuos con resistencia a la insulina o con diabetes temprana típicamente presentan una elevación de la insulina en el plasma circulante debido a la resistencia periférica a la insulina lo que está relacionado directamente con la obesidad central. Los receptores de la insulina han sido encontrados en altas concentraciones dentro del sistema límbico del cerebro, en estudios epidemiológicos en pacientes no diabéticos la hiperinsulinemia ha sido asociada con un peor desempeño cognitivo y un aumento en el riesgo de Alzheimer. (Vijayakumar, Sirisha, Begam, & Dhanaraju, 2012)

2.2.3 Diagnóstico de deterioro cognitivo y Síndrome Disejecutivo

2.2.3.1 Mini Mental State Examination

Fue ideado por Folstein et al., En 1975, es la prueba más utilizada para evaluar deterioro de la cognición. Valora la orientación, memoria, atención, lenguaje y función visoespacial. Los niveles de sensibilidad oscilan entre el 18-85,5%, y los de especificidad entre el 48-100%. (N & Karan, 2012)

Su puntaje para la valoración de la presencia de deterioro cognitivo son los siguientes:

- ≥ 30 normal

- 29-24 discreto déficit
- < 24 deterioro cognitivo
- 19-23 leve
- 14-18 moderada
- < 14 grave

2.2.3.2 Montreal CognitiveAssessment (MoCA)

Es un instrumento de evaluación creado por Nasreddine et al. (2005) para detectar el deterioro cognitivo leve, es uno de los test más ampliamente utilizado en pruebas de cribado cognitivo en la práctica clínica, el MoCA es más amplio y más exigente en la evaluación de la memoria. Se evalúa las siguientes funciones: Visoespacial y ejecutiva 0-5, Identificación 0-3, Atención 0-3, Lenguaje 0-1, Abstracción 0-2, Recuerdo diferido 0-5, Orientación 0-6. La sensibilidad y especificidad son del 82-90% y 75-87%, respectivamente(Charbonneau, Whitehead, & Collin, 2005)

2.2.3.3 Prueba del dibujo del reloj

La prueba del dibujo del reloj (CDT) es un test de cribaje para examinar el deterioro cognitivo, aunque también se utiliza para seguir la evolución de los cuadros confusionales. Varios son los autores que han desarrollado diferentes criterios de realización y de puntuación. Se trata de un test sencillo que valora el funcionamiento cognitivo global, principalmente la apraxia constructiva, la ejecución motora, la

atención, la comprensión y el conocimiento numérico, mediante la orden de dibujar un reloj (un círculo, las 12 horas del reloj) y marcar una hora concreta (las 11:10).(Cacho, 2006)

2.2.3.4 Figura compleja de Rey-osterrieth

Evalúa la organización perceptual y la memoria visual en individuos con lesión cerebral, mediante la reproducción de la figura de memoria tras un período de interferencia. Se valora la capacidad de organización y planificación de estrategias para la resolución de problemas así como su capacidad visoconstructiva.(Huidor, 2012)

2.2.3.5 Escala Clinical Dementia Rating (CDR) de Hughes

El ClinicalDementia Rating (CDR) clasifica la gravedad de la demencia e identifica los casos dudosos que posiblemente tienen mayores tasas de conversión a demencia. (Morris, 1993)

2.3 CONTROL METABÓLICO EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Un adecuado control metabólico en pacientes con DM2 elimina los síntomas, evita las complicaciones agudas y disminuye la incidencia y progresión de las complicaciones crónicas microvasculares, al combinarlo con el control de otros problemas asociados como la hipertensión arterial y la dislipidemia, también previene las complicaciones macrovasculares.

Para lograr un buen control de la DM2 se deben alcanzar metas establecidas para cada uno de los parámetros que contribuyen a establecer el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas como la glucemia y la hemoglobina glicosilada, los lípidos, la presión arterial y las medidas antropométricas relacionadas con la adiposidad. Los parámetros de control metabólico adecuados para un paciente con DM2 son los siguientes:

- La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se debe determinar cada tres o cuatro meses, especialmente si no está bien controlada. En pacientes con una diabetes estable debe medirse al menos dos veces al año.(Bustos et al., n.d.)
- Ninguna persona con diabetes debería tener un colesterol- LDL por encima de 130 mg/dl ni unos triglicéridos por encima de 200 mg/dl. Sin embargo, en los casos en que la A1c esté alta y la diabetes tenga una larga duración o se acompañe de algún otro factor de riesgo cardiovascular se recomienda bajar estos niveles a menos de 100 y 150 mg/dl respectivamente.(Bustos et al., n.d.)

- El colesterol no-HDL no debe exceder 30 mg/dl por encima de la meta de c-LDL (por ejemplo no debe ser mayor de 130 mg/dl si la meta de cLDL es de 100 mg/dl).(Bustos et al., n.d.)
- Se puede considerar un IMC menor de 27 kg/m² como una meta intermedia que equivale a tener un sobrepeso menor del 20%.(Bustos et al., n.d.)
- Todo paciente con DM debe mantener su PA por debajo de 130/80 mmHg.(Myrna, 2008)
- El índice microalbuminuria/creatinuria se considera anormal a partir de 30 ug/gm y equivale a los 30 mg de albuminuria en orina de 24 horas. (Manga et al., 2005)

Tabla 3. Parámetros de control metabólico en la DM2

Nivel	Normal	Adecuado	Inadecuado
Glucemia ayunas	<100	70-120	>=120
Glucemia 1-2 post prandial	<140	70-140	>=140
HbA1c (%)	<6	<6,5	>=7

Fuente: Guías ALAD 2013 de diagnóstico control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2.
Elaborado por. Alarcón Karen y Andrade Irina.

2.4 ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

La diabetes es considerada, dentro de las condiciones médicas crónicas, una de las más demandantes en términos físicos, psicológicos y emocionales.

Inicialmente, las personas diagnosticadas con diabetes pasan por un proceso de ajuste que puede generar reacciones y sentimientos tales como: coraje, depresión, ansiedad, frustración y pérdida de valor por la vida. Estas reacciones y sentimientos pueden

llevar a estas personas a asumir una actitud de descuido para con su condición, lo que genera una diabetes descontrolada, con altas y bajas significativas de los niveles de glucosa en la sangre, que también pueden producir cambios en el estado de ánimo, tales como irritabilidad, depresión, ansiedad y euforia. (Castillo, 2004)

La intolerancia a la glucosa puede estar condicionada por la depresión y la ansiedad, una de esas alteraciones emocionales son los cuadros de ansiedad o angustia que se manifiestan mediante miedo, incertidumbre, inseguridad, nerviosismo, entre otras conductas reactivas.

La depresión incontrolada puede llevar a un mal control de la DMT2, resultando en niveles altos de glucosa en la sangre que hacen que la depresión se agrave e incremente en riesgo de complicaciones debido a la diabetes.

Estudios médicos recientes han demostrado la influencia que tiene la ansiedad en los niveles de glucosa en la sangre, han evidenciado que un mejor manejo de la ansiedad ayuda a mantener unos niveles óptimos de glucosa en la sangre y mejora al mismo tiempo la percepción de las personas acerca de su condición de salud. (Rivas-acuña et al., 2011)

Además, el manejo adecuado de la ansiedad permite que las personas aumenten el sentido de control, lo que puede resultar en un mayor cuidado de su diabetes, ya sea normalizando sus niveles de glucosa, aumentando su adherencia al tratamiento con insulina o medicamento e incorporando paulatinamente la buena alimentación y los ejercicios en sus estilos de vida.

Las personas con DMT2 deprimidas, además de disminuir funcionalidad y calidad de vida, presentan problemas en el auto cuidado y la interacción para atender su salud, por lo que sufrir depresión se asocia con pobre cumplimiento terapéutico y bajo control glucémico.

La interacción de DMT2 y la depresión tienen un efecto sinérgico y que presiden mayor mortalidad, mayor incidencia de enfermedades tanto micro como macro vasculares. La depresión y la ansiedad también se han asociado, con pobre control metabólico.

La depresión se ha demostrado que impacta significativamente la adherencia al tratamiento en los pacientes con DMT2 y sugiere una evaluación de depresión en el tratamiento de estos pacientes.(Castillo, 2004)

2.5 Problema

¿Cuál es la prevalencia del Síndrome de déficit ejecutivo y su relación con el control metabólico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 que son atendidos en el centro de salud de Chimbacalle?

2.6 Objetivo general

Identificar la prevalencia de alteración de las funciones ejecutivas y su relación con el control metabólico en pacientes con DM2 que son atendidos en el CSN°4 de Chimbacalle mediante el uso de escalas de evaluación cognitiva, exámenes de laboratorio e información de la historia clínica.

2.6.1 Objetivos específicos

- Evaluar la relación existente entre la alteración de las funciones disejecutivas en pacientes con DM2 y factores sociodemográficos.
- Estimar si un mayor tiempo de enfermedad predispone a presentar alteración de las funciones disejecutivas en pacientes con Diabetes tipo 2.
- Determinar la relación entre alteración de las funciones disejecutivas en pacientes con DM2 y su control metabólico.

2.7 Hipótesis

1. La prevalencia de síndrome disejecutivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es mayor en aquellos que presentan un mal control metabólico.

2. Los pacientes diabéticos tipo 2 que presentan alteración de las funciones dixejecutivas lo hacen por presentar la enfermedad o se atribuye a causas sociodemográficos.
3. Los pacientes con diabetes tipo 2 que tienen un tiempo de enfermedad prolongado tienen mayor probabilidad de presentar alteración en las funciones disejecutivas.

CAPÍTULO III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio de corte transversal en una población que incluyó 124 pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del centro de salud número 4 de Chimbacalle de la ciudad de Quito en el periodo comprendido entre los meses junio-agosto del 2013.

Se excluyeron pacientes en los que se evidenció alguna enfermedad neurológica asociada con deterioro cognitivo: epilepsia, Parkinson, enfermedad vascular cerebral, antecedentes de infección del sistema nervioso central, demencia senil, Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas, además pacientes que tenían algún déficit sensorial, amputaciones de miembro superior dominante y analfabetos.

3.2 Muestra

En el estudio de Luchsinger J., et. al., se encontró una prevalencia de deterioro cognitivo atribuible a DM2 del 8.8% para toda la población estudiada (Luchsinger, 2007). Se tomó esta prevalencia para el cálculo de la muestra del estudio. La fórmula fue la siguiente:

$$n = \frac{Z^2 PQ}{E^2}$$

$$E^2$$

$$n = \frac{(1.96)^2(0.088)(0.91)}{(0.05)^2}$$

$$n = \frac{(3.84)(0.088)(0.91)}{(0.0025)}$$

$$n = 123,5$$

n= tamaño de la muestra, número de unidades a determinarse.

Z= Es un valor obtenido mediante niveles de confianza o no nivel de significancia con el que se va a realizar el tratamiento de estimaciones.

P= Probabilidad real de que cierta característica a investigarse este presente en la población

Q= 1-P

E= Es el límite aceptable de error de la muestra que varía entre 0,01 y 0,09

3.3 Operacionalización de variables

Tabla 4. Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	FUENTE DE INFORMACIÓN
Síndrome de jeje cutivo	Dependiente	Alteración de las funciones disejektivitas que se encargan de aquellos procesos por los que un individuo mejora su actuación en tareas complejas, con varios componentes	Memoria de trabajo Fluidez verbal Atención Abstracción Orientación Función visoespacial	Recuerdo inmediato y tardío de 5 palabras Cantidad de palabras pronunciadas con una letra determinada Lectura de una serie numérica con tiempo límite de un segundo y repetición de la serie a la inversa Se le pide al paciente que indique la similitud entre dos objetos Respuestas a preguntas de orientación en tiempo, espacio y lugar Copiado y posterior recuerdo de un dibujo de figuras geométricas interpuestas	Ordinal 0-5 0-1 0-5 0-2 0-6 0-2	Paciente MMSE MoCA Figura compleja de Rey-osterrieth Test del dibujo del reloj.
Tiempo de enfermedad	Dependiente	Número de años desde el diagnostico de una enfermedad.		Número de Días Semanas Meses o Años de presentar la enfermedad	Nominal	Paciente Historia clínica
Factores Demográficos	Independiente	La demografía es el análisis de las comunidades humanas a partir de la estadística.	Edad Sexo Escolaridad	Años cumplidos Identificación fenotípica y genotípica Años aprobados de estudio	Proporción o razón Nominal Masculino Femenino Ordinal Años de estudio	Paciente Historia clínica
Control metabólico	Independiente	Control de factores que al alterarse aumentan el riesgo de	Glucosa	Cantidad de glucosa en sangre en mg/dl	Intervalar >126mg/dl en ayunas	Paciente Historia clínica

		enfermedades cardiovasculares y diabetes	Colesterol total LDL HDL Triglicéridos Presión arterial	Cantidad colesterol en sangre en mg/dl Cantidad de LDL en sangre Cantidad de HDL en sangre Cantidad de triglicéridos en sangre Medición de la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias	>200mg/dl post prandial Intervalar <200mg/dl optimo Intervalar <100mg/dl Intervalar <40 mg/dl bajo 40-59 mg/dl >60mg/dl alto (factor protector) Intervalar <150mg/dl Intervalar 130/90 normal para pacientes con DM2.	Valores de laboratorio
--	--	---------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------

Elaborado por. Alarcón Karen y Andrade Irina.

3.4 Procedimientos de intervención

3.4.1 Instrumentos

Se elaboró un cuestionario para los pacientes con el fin de obtener información referente a datos personales, tiempo de enfermedad e instrucción.

Para la evaluación de las funciones cognitivas y ejecutivas se utilizaron los siguientes test: MMSE, MoCA; estos test nos ayudaron a obtener información sobre las funciones de orientación, memoria, atención, lenguaje y función visoespacial. Los test Dibujo complejo de Rey a la copia y al recuerdo y Dibujo del reloj a la copia (TRC) y a la orden (TRO) fueron utilizados para tener una dimensión más acertada acerca de la función visoespacial. El test de HADS se utilizó con el fin de obtener información sobre el estado emocional del paciente en los últimos 7 días, y el test CDR se escogió para poder realizar una valoración integral de cómo está el estado cognitivo del paciente de acuerdo a la percepción como encuestadores.

Los datos para valorar el control metabólico de los pacientes se obtuvieron mediante los resultados de exámenes de (HbA1C, colesterol total, c-LDL, c-HDL, TG, creatinina, urea y microalbuminuria) realizados en los meses de mayo, junio, y julio. La presión arterial se tomó en cuenta la última anotada en la historia clínica del último control al que acudió el paciente.

3.4.2 Procedimientos de recolección de información

Se obtuvo la autorización del director del Centro de Salud Numero 4 de Chimbacalle para realizar el estudio, los pacientes fueron informados sobre los objetivos de la investigación, el carácter anónimo y la confidencialidad de los datos. Además se les mencionó que la recolección de la información un tiempo aproximado de 30 minutos. Posteriormente se solicitó un consentimiento informado firmado de manera voluntaria, y se les explicó de su libertad para abandonar la investigación en el momento que así lo desearan.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron: pacientes ambulatorios con DM2 que son atendidos en el Centro de Salud Numero 4 de Chimbacalle.

Los criterios de exclusión fueron pacientes quienes tengan alguna enfermedad neurológica asociada con deterioro cognitivo: epilepsia, Parkinson, enfermedad vascular cerebral, antecedentes de infección del sistema nervioso central, demencia senil, Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas, además pacientes que tengan algún déficit sensorial, amputaciones de miembro superior dominante y analfabetos.

Los test (MMSE, MoCA, Dibujo complejo de Rey, Dibujo del reloj) fueron realizados mediante un sistema de preguntas y respuestas, el test de HADS fue llenado únicamente por los participantes. Una vez obtenidos los resultados de los test mencionados anteriormente el test Clinical Dementia Rating (CDR) de Hughes fue realizado por las

investigadoras debido a que este test valora la percepción que tiene el investigador acerca del estado cognitivo del paciente.

3.5 Plan de análisis de datos

Se elaboró una base de datos en Microsoft Office Excel 2010, en la cual se procesó la información obtenida de las encuestas, se realizó un proceso de recodificación de variables, a cada variable se le asignó una categoría para facilitar el procesamiento de datos. Para el análisis de la base de datos se utilizó el programa estadístico SPSS v. 18.0

Se realizó en primer lugar un análisis estadístico descriptivo de cada una de las variables para obtener las frecuencias. Posteriormente se realizó una prueba z de Kolmogorov-smirnov de normalidad para determinar que las variables eran no paramétricas.

Para correlacionar variables se realizó un análisis bivariado, con la prueba estadística U de Mann-Whitney, a partir de variables dicotómicas se determinó asociaciones. Y se establecieron valores de p para demostrar significancia estadística y se calculó el OR.

3.6 Aspectos bioéticos

El presente estudio cumplió con las normas éticas para la investigación. Se dispuso de la autorización del director del centro de Salud de Chimbacalle, así como un consentimiento informado a los participantes.

La confidencialidad de las identidades fueron protegidas; la información obtenida a través de esta investigación llegó a manos de las diferentes autoridades concernientes.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

4.1 Características demográficas

El presente estudio se realizó en una población de pacientes con DM2, que acuden a la consulta externa de Medicina Interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013, del total de pacientes registrados (n=506), se obtuvo una muestra de 124 (24,5%) de forma aleatoria, la mayoría fueron mujeres 87,9% (n= 109), la edad media fue de 63,48 años (DS +/- 16,15; R:34-84) y el tiempo de enfermedad de 9,66 +/- 6,9 años. Tabla 5-6

Tabla 5. Distribución por Sexo

SEXO	"n"	%
MUJERES	109	87,9
HOMBRES	15	12,1
Total	124	100,0

Fuente: Cuestionario de recolección de datos administrado a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito.
Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

Tabla 6. Distribución de edad y tiempo de enfermedad

n= 124	Media / DS	Mediana	Moda	Varianza	Asimetría	Curtosis	Mínimo	Máximo
EDAD	63,48 (10,15)	64	65	103,1	-0,28	0,181	34	84
TIEMPO DE ENFERMEDAD	9,66 (6,95)	8	5	48,41	1,328	1,663	1	36

Fuente: Cuestionario de recolección de datos administrado a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito.
Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

4.2 Análisis del control metabólico

En relación a los parámetros metabólicos se encontró una adecuada función renal con un valor \bar{X} 1,03 mg/dl +/- 0,34 de creatinina ; en cuanto a la HbA1c se encontró una media \bar{X} 8,03 +/-2,2% este valor es mayor al esperado en pacientes con DM2 con un buen control además la prevalencia de pacientes con HbA1c > 7% fue de 51,6%(n=64) en mujeres ; los triglicéridos se hallan fuera de los rangos esperados con un \bar{X} 178,43 mg/dl y la prevalencia de pacientes con TG >150mg/dl fue de 45,16% (n=56), al valorar microalbuminuria estuvo presente en el 14 % de los pacientes . Tabla 7-8

Tabla 7. Frecuencias de control metabólico en pacientes con DM2.

	UREA mg/dl	CREATININA mg/dl	HBA1C %	COLESTEROL TOTAL mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	TG mg/dl	MICRO ALBUMINURIA*
Válidos	124	124	124	124	124	121	124	124
Media	50,67	1,03	8,03	184,07	57,27	92,45	178,43	
Mediana	47,50	1,00	7,49	179,00	55,00	87,00	156,00	
Moda	46	1,1	6,69 ^a	140	48,0	73	108 ^a	
Desv. típ.	18,37	0,34	2,207	47,40	12,93	35,78	97,67	
Varianza	337,44	0,118	4,87	2247,45	167,27	1280,20	9539,56	
Asimetría	2,023	2,11	1,210	0,877	1,19	0,98	1,87	
Curtosis	7,520	11,71	1,631	0,80	1,88	1,05	4,90	
Mínimo	23	0,3	5,01	100	36,0	--	43	0
Máximo	151	3,2	16,20	334	109,0	207	596	100

*La prevalencia de microalbuminuria es del 14%. Fuente: Datos de laboratorio tomados de la hcl realizados en los meses de Mayo y Junio de pacientes DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimacalle en el año 2013 Quito.
Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

Tabla 8. Prevalencia de parámetros metabólicos distribución por sexo

Parámetros Metabólicos		SEXO (n=124)	
		Hombres	Mujeres
HbA1c	>7%	8 (6,4%)	64 (51,6%)
	<7%	7 (5,64%)	45 (36,2%)
Colesterol total	>200 mg/dl	8 (6,45%)	31 (25%)
	<200 mg/dl	7 (5,64%)	68 (54,8)
c-HDL Hombres	<45mg/dl	5 (4,03%)	
	>45mg/dl	10 (8,06%)	
c-HDL Mujeres	<50mg/dl		36 (29,03%)
	>50mg/dl		73 (58,87%)
LDL	>100mg/dl	7 (5,64%)	34 (27,41%)
	<100mg/dl	8 (6,45%)	75 (60,48%)
TG	>150mg/dl	7 (5,64%)	56 (45,16%)
	<150mg/dl	8 (6,45%)	53 (42,74%)
Creatinina	>1,3mg/dl	8 (6,45%)	18 (14,51%)
	<1.3mg/dl	7 (5,64%)	91 (73,38%)

Fuente: Datos de laboratorio tomados de la hcl realizados en los meses de Mayo y Junio de pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito.

Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

4.3 Análisis del estado cognitivo

Los resultados obtenidos al realizar los test que valoran el estado cognitivo y dentro de este la presencia de síndrome disejecutivo son variables, en el MMSE la media fue de 26,52+/- 3,02 lo que indica que no hay deterioro sin embargo el valor se encuentra en el límite, este hallazgo difiere con el encontrado en el Moca \bar{X} 20,90 +/- 4,87 que indica presencia de síndrome disejecutivo. Los test que analizan función visoespacial no muestran alteración el test TRO \bar{X} 7,24+/-2,86; TRC \bar{X} 8,99+/-1,88; figura compleja de rey a la orden \bar{X} 1,02+/-0,58 y el test figura compleja de Rey a la copia \bar{X} 1,81+/- 0,46, hay que tomar en cuenta que los valores también se encuentran en el límite para considerarlos alterados.

Por otra parte al analizar el test de HADS se encontró que los pacientes presentan algún grado de ansiedad \bar{X} 8,69+/-4,57, sin encontrarse un grado de depresión \bar{X} 4,21+/- 4,12. Tabla 9

Tabla 9. Estadística descriptiva de los Test de valoración cognitiva y disejectiva.

	MINIMENTAL*	TEST	TEST	REY	REY	MOCA****	HADS	HADS	CRD
	STATE	TRO**	TRC***	COPIA****	ORDEN****		ANSIEDAD	DEPRESIÓN	*****
							*****	*****	*****
Media	26,52	7,24	8,99	1,81	1,02	20,90	8,69	4,21	0,49
Mediana	27,00	8,50	10,00	2,00	1,00	21,00	9,00	3,00	0,50
Moda	29	10,0	10,0	2	1	20 ^a	11	3	0,5
Desv. típ.	3,02	2,86	1,88	0,46	0,58	4,87	4,57	4,125	0,43
Varianza	9,13	8,20	3,53	0,217	0,34	23,730	20,96	17,01	0,19
Asimetría	-1,89	-0,94	-2,91	-2,55	-0,001	-0,78	0,19	1,56	1,18
Error típ. Asimetría	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21
Curtosis	6,45	-0,33	9,47	5,97	,00	2,08	-0,49	1,31	2,45
Mínimo	10	0,0	,0	0	0	0	0	0	0,0
Máximo	30	10,0	10,0	2	2	30	20	17	2,0
*30-27 normal, 26-21 deterioro cognitivo leve, 20-11 moderado, <11 severo; **<6 deterioro visoespacial; ***<8 deterioro visoespacial ; ****<2 deterioro visoespacial ; *****< 26 deterioro cognitivo; *****>8 ansiedad ; *****>8 depresión; *****>0,5 deterioro cognitivo									

Fuente: Test cognitivos y disejectivos aplicados a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CS° 4 de Chimbacalle en el año 2013Quito.

Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

Al analizar el test MMSE se identificó qué grado de deterioro presentaban los pacientes encontrándose que el 59,7% (n=74) no tenían deterioro cognitivo, 26,6% (n=33) presentaban un grado leve de deterioro y solo un 0,8%(n=1) presentó deterioro severo. El MoCa identifica un alto grado de síndrome disejecutivo 85,5%(n=106). Tabla 10,11

Tabla 10. Grados de deterioro cognitivo y síndrome disejecutivo valorados con el MMSE.

MMSE	"n"	%
Deterioro severo	1	,8
Deterioro moderado	3	2,4
Deterioro Leve	13	10,5
Deterioro	33	26,6
Normal	74	59,7
Total	124	100,0

Fuente: Test MMSE aplicado a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CS° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito. Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

Tabla 11. Grados de deterioro cognitivo y síndrome disejecutivo valorados con el MoCa.

	"n"	%
DETERIORO COGNITIVO	106	85,5
NORMAL	18	14,5
Total	124	100,0

Fuente: Test MoCA aplicado a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito. Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

En los test TRO Y TRC que analizan una de las funciones ejecutivas como es la función visoespacial predomina la ausencia de síndrome disejecutivo obteniéndose en el TRO el 66,1% (n=42) de pacientes sin alteración y en el TRC el 82,3% (n=102). Al contrario del

test de la figura compleja de rey a la orden donde hay un alto porcentaje de pacientes con riesgo de desarrollar síndrome disejecutivo 66,1% (n=82). Tabla 12

Tabla 12. Valoración de la función visoespacial mediante TRO, TRC y Figura compleja de Rey

	TRO		TRC		REY	
	%	"n"	%	"n"	%	"n"
Deterioro	33,9	42	17,7	22	82,3	102
Normal	66,1	82	82,3	102	17,7	22
Total		124		124		124

Fuente: Test cognitivos y disejecutivos aplicados a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CS° 4 de Chimbacalle en el año 2013Quito.

Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

Los resultados encontrados en la valoración del test de HADS para valoración de ansiedad y/o depresión, indica que existe ansiedad en un 38,7%(n=48) de los encuestados. Tabla 13

Tabla 13. Test de HADS en la valoración de ansiedad y depresión.

	DEPRESIÓN		ANSIEDAD	
	"n"	%	"n"	%
DEPRESIÓN/ANSIEDAD	17	13,7	48	38,7
POSIBLE DEPRESIÓN/ANSIEDAD	7	5,6	27	21,8
SANO	100	80,6	49	39,5

Fuente: Test HADS aplicado a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013Quito.

Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

4.4 Análisis de funciones ejecutivas en los test MMSE y MoCA

En el análisis de cada función ejecutiva mediante el test MMSE se encontró que las funciones más comprometidas son la atención y cálculo \bar{X} 3,77+/- 1,42 (valor normal 5/5) y la memoria \bar{X} 2,21+/- 0,95. Tabla 14.

Tabla 14. Frecuencias de funciones ejecutivas mediante MMSE

		ORIENTACIÓN*	FIJACIÓN**	ATENCIÓN Y CÁLCULO***	MEMORIA****	LENGUAJE*****
N	Válidos	124	124	124	124	124
	Perdidos	0	0	0	0	0
Media		9,35	2,98	3,77	2,21	8,21
Mediana		10,00	3,00	4,00	2,00	8,00
Moda		10	3	5	3	9
Desv. típ.		,989	,269	1,421	,957	1,084
Varianza		,979	,073	2,018	,915	1,175
Rango		4	3	5	3	9
Mínimo		6	0	0	0	0
Máximo		10	3	5	3	9
*10/10; **3/3; ***5/5; ****3/3; *****9/9						

Fuente: Test MMSE aplicado a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CS° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito.

Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

En la valoración con el test MoCA se encontró que las funciones ejecutivas más afectadas eran la función visoespacial \bar{X} 2,94 +/- 1,40; la atención \bar{X} 3,96+/- 1,52 y el recuerdo diferido \bar{X} 1,75+/- 1,59. Tabla 15.

Tabla 15. Frecuencias de funciones cognitivas MoCA

	VISOESPACIAL*	IDENTIFICACIÓN**	MEMORIA***	ATENCIÓN****	LENGUAJE*****	ABSTRACCIÓN*****	RECUERDO*****	ORIENTACIÓN*****
N	124	124	124	124	124	124	124	124
Media	2,94	2,48	3,99	3,96	2,20	1,40	1,75	5,75
Mediana	3,00	3,00	4,00	4,00	2,00	2,00	2,00	6,00
Moda	4	3	4	3	3	2	0	6
Desv. tip.	1,401	,888	,851	1,522	,892	,731	1,591	,823
Varianza	1,963	,788	,724	2,315	,796	,534	2,530	,677
Rango	5	3	5	6	3	2	5	6
Mínimo	0	0	0	0	0	0	0	0
Máximo	5	3	5	6	3	2	5	6
*5/5; **3/3; ***5/5; ****6/6; *****3/3; *****2/2; *****5/5; *****6/6								

Fuente: Test MoCA aplicado a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito. Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irin

4.5 Prevalencia de Síndrome Disejecutivo.

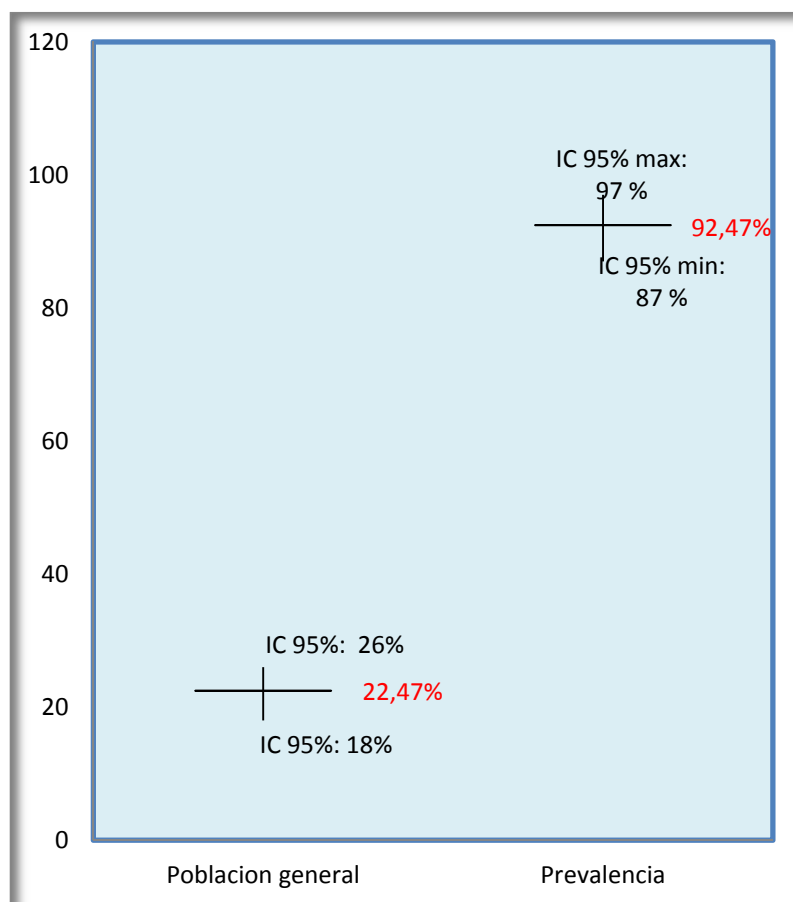
La prevalencia de síndrome disejecutivo en toda la población de pacientes con DM2 que son atendidos en el CSN°4 de Chimbacalle fue del 22,72% (ICS: 26,47; ICI: 18,97) y la prevalencia en la muestra estudiada fue del 92,74% (ICS: 97,71; ICI: 87,77).

Ilustración 2.

El porcentaje de pacientes con DM2 que presentaron algún grado de deterioro fueron los siguientes: el 24% (n=30) de pacientes tuvieron alteración en 4 de los 7 test, este porcentaje es similar a los pacientes que tuvieron alteración en 3 test, el 15% (n=18) de pacientes tuvieron alteración en 2 de los 7 test, el 11% (n=14) de pacientes presentaron

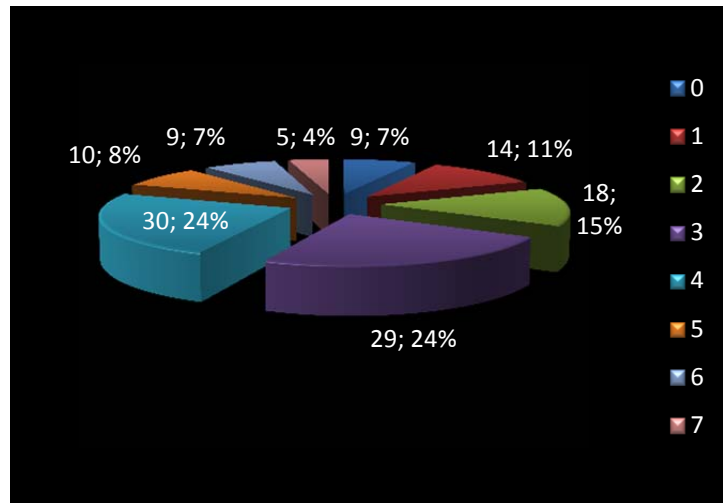
alteracion en 1 test, el 8% (n=10) de pacientes presentaron alteraicon en 5 test, el 7% (n=9) de pacientes en 6 test considerandose como deterioro severo. El 4% (n=5) de pacientes tuvieron todos los test alterados y tan solo el 7% (n=9) de pacientes no tuvieron alterados ninguno de los test. Ilustracion 3.

Ilustración 2. Prevalencia de Síndrome Disejecutivo en la población de pacientes con DM2 y en la población muestral.



Fuente: Test cognitivos aplicados a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito.
Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

Ilustración 3. Prevalencia de síndrome disejecutivo en pacientes con DM2 que son atendidos en el CSN4 de Chimbacalle en el periodo comprendido entre los meses junio-agosto 2013



Fuente: Test cognitivos aplicados a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito. Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

4.6 Análisis bivariante

4.6.1 Relación entre características demográficas y deterioro cognitivo

En la estimación de OR se encontró que el tener una edad $>$ a 65 años tiene más riesgo de presentar deterioro de las funciones cognitivas y ejecutivas, el MoCA representó el riesgo mayor (OR 6,37) seguido por la Figura compleja de Rey a la copia (OR 4,15). Según el estudio realizado el sexo femenino tiene mayor riesgo de presentar alteración

en la función visoespacial lo que se representa con el test Figura compleja de Rey a la orden (OR 3,87) Tabla 17. En cuanto al factor demográfico escolaridad (<6 años) el riesgo de alteración cognitiva fue elevado en el MMSE (OR 10,32). Además se pudo observar que un tiempo de enfermedad > 10 años tiene mayor riesgo de presentar deterioro visoespacial (Figura compleja de Rey Orden OR 2,19). Al realizar el análisis bivariable se encontró significancia entre los test que valoran la función cognitiva y ejecutiva con el factor demográfico edad. El valor de p fue en todos < 0,05. Además se pudo observar que la edad influye en gran medida en los test MoCA (47 Pacientes > 65 años con deterioro) y en el test de la Figura compleja de Rey orden (44 Pacientes > 65 años con deterioro). Tabla 16

Tabla 16. Análisis bivariable de edad y deterioro cognitivo

		FUNCIONES EJECUTIVAS (MSE)					FUNCIONES EJECUTIVAS (MoCA)					FUNCIÓN VISOESPACIAL (TRO)				
		DET		NOR		TOT	DET		NOR		TOT	DET		NOR		TOT
		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
EDA D	>65	27	55 %	22	45%	49	47	96%	2	4%	49	20	41%	29	59%	49
	<65	23	31 %	52	69%	75	59	79%	16	21%	75	12	16%	63	84%	75
TOTAL		50	40 %	74	60%	124	106	85%	18	15%	124	32	26%	92	74%	124
VALOR P		0,000					0,000					0,003				
OR		2,77					6,37					3,62				
IC INFERIOR		1,31					1,39					1,56				
IC SUPERIOR		5,85					29,10					8,38				
		FUNCIÓN VISOESPACIAL (TRC)					FUNCIÓN VISOESPACIAL (REY COPIA)					FUNCIÓN VISOESPACIAL (REY ORDEN)				
		DET		NOR		TOT	DET		NOR		TOT	DET		NOR		TOT
		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
EDA D	>65	12	24 %	37	76%	49	13	27%	36	73%	49	44	90%	5	10%	49
	<65	6	8%	69	92%	75	6	8%	69	92%	75	58	77%	17	23%	75
TOTAL		18	15 %	106	85%	124	19	15%	105	85%	124	102	82%	22	18%	124
VALOR P		0,001					0,006					0,014				

OR	3,73	4,15	2,47
IC INFERIOR	1,29	1,45	0,88
IC SUPERIOR	10,74	11,80	7,50

Fuente: Test cognitivos y disejecutivos aplicados a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito.

Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

La relación entre la variable demográfica sexo y las funciones ejecutivas fue significativa únicamente con el test de la Figura compleja de Rey a la orden (p 0,01) tabla 17.

Tabla 17. Análisis bivariable de sexo y deterioro cognitivo

		FUNCIONES EJECUTIVAS (MSE)					FUNCIONES EJECUTIVAS (MoCA)					FUNCIÓN VISOESPACIAL (TRO)				
		DET		NOR		TO	DET		NOR		TO	DET		NOR		TOT
		n	%	n	%	T	n	%	n	%	T	n	%	n	%	
SE XO	MUJERES	46	42 %	63	58 %	109	93	85 %	16	15 %	109	28	26%	81	74%	109
	HOMBRES	4	27 %	11	73 %	15	13	87 %	2	13 %	15	4	27%	11	73%	15
TOTAL		50	40 %	74	60 %	124	106	85 %	18	15 %	124	32	26%	92	74%	124
VALOR P		0,252					0,890					0,420				
OR		2,00					0,89					0,95				
IC INFERIOR		0,60					0,18					2,80				
IC SUPERIOR		6,70					4,34					3,22				
		FUNCIÓN VISOESPACIAL (TRC)					FUNCIÓN VISOESPACIAL (REY COPIA)					FUNCIÓN VISOESPACIAL (REY ORDEN)				
		DET		NOR		TO	DET		NOR		TO	DET		NOR		TOT
		n	%	n	%	T	n	%	n	%	T	n	%	n	%	
SE XO	MUJERES	15	14 %	94	86 %	109	16	15 %	93	85 %	109	93	85%	16	15%	109
	HOMBRES	3	20 %	12	80 %	15	3	20 %	12	80 %	15	9	60%	6	40%	15
TOTAL		18	15 %	106	85 %	124	19	15 %	105	85 %	124	102	82%	22	18%	124
VALOR P		0,936					0,522					0,017				

OR	0,63	0,68	3,87
IC INFERIOR	0,16	1,75	1,21
IC SUPERIOR	2,53	2,71	12,37

Fuente: Test cognitivos y disejecutivos aplicados a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito.

Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

La variable demográfica escolaridad de igual manera influye con el resultado de los test cognitivos, el valor $p < 0,05$ al relacionar la variable con cada test realizado. Los test mas alterados por la variable escolaridad fueron el MoCA y Figura compleja de Rey orden.

Tabla 18.

Tabla 18. Análisis bivariable de escolaridad y deterioro cognitivo

		FUNCIONES EJECUTIVAS (MSE)					FUNCIONES EJECUTIVAS (MoCA)					FUNCIÓN VISOESPACIAL (TRO)				
		DET		NOR		TOT	DET		NOR		TOT	DET		NOR		TOT
		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
ESCOLARIDAD	< 6	46	54 %	39	46 %	85	77	91%	8	9%	85	15	18%	70	82%	85
	> 6	4	10 %	35	90 %	39	29	74%	10	26%	39	3	8%	36	92%	39
TOTAL		50	40 %	74	60 %	124	106	85%	18	15%	124	18	15%	106	85%	124
VALOR P		0,000					0,000					0,000				
OR		10,32					3,31					3,16				
IC INFERIOR		3,37					1,19					1,11				
IC SUPERIOR		31,59					9,23					8,99				
		FUNCIÓN VISOESPACIAL (TRC)					FUNCIÓN VISOESPACIAL (REY COPIA)					FUNCIÓN VISOESPACIAL (REY ORDEN)				
		DET		NOR		TOT	DET		NOR		TOT	DET		NOR		TOT
		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
ESCOLARIDAD	< 6	27	32 %	58	68 %	85	18	21%	67	79%	85	77	91%	8	9%	85
	> 6	5	13 %	34	87 %	39	1	3%	38	97%	39	25	64%	14	36%	39
TOTAL		32	26 %	92	74 %	124	19	15%	105	85%	124	102	82%	22	18%	124
VALOR P		0,000					0,008					0,000				
OR		2,57					10,20					5,39				
IC INFERIOR		0,69					1,31					2,02				
IC SUPERIOR		9,46					79,51					14,34				

Fuente: Test cognitivos y disejecutivos aplicados a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CS° 4 de Chimbacalle en el año 2013Quito.
Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

En el estudio, al correlacionar la variable tiempo de enfermedad y alteración en las funciones ejecutivas no hubo significancia con ninguno de los test valorados ($p>0,05$)

Tabla 19.

Tabla 19. Análisis bivariable de tiempo de enfermedad y deterioro cognitivo

		FUNCIONES EJECUTIVAS (MSE)					FUNCIONES EJECUTIVAS (MoCA)					FUNCIÓN VISOESPACIAL (TRO)				
		DET		NOR		TOT	DET		NOR		TOT	DET		NOR		TOT
		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
TIEMPO	>10 años	24	46%	28	54%	52	45	87%	7	13%	52	15	29%	37	71%	52
	<10 años	26	36%	46	64%	72	61	85%	11	15%	72	17	24%	55	76%	72
TOTAL		50	40%	74	60%	124	106	85%	18	15%	124	32	26%	92	74%	124
VALOR P		0,370					0,513					0,514				
OR		1,51					1,15					1,31				
IC INFERIOR		0,73					0,41					0,58				
IC SUPERIOR		3,13					3,22					2,94				
		FUNCIÓN VISOESPACIAL (TRC)					FUNCIÓN VISOESPACIAL (REY COPIA)					FUNCIÓN VISOESPACIAL (REY ORDEN)				
		DET		NOR		TOT	DET		NOR		TOT	DET		NOR		TOT
		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
TIEMPO	>10 años	7	13%	45	87%	52	7	13%	45	87%	52	46	88%	6	12%	52
	<10 años	11	15%	61	85%	72	12	17%	60	83%	72	56	78%	16	22%	72
TOTAL		18	15%	106	85%	124	19	15%	105	85%	124	102	82%	22	18%	124
VALOR P		0,259					0,993					0,819				
OR		0,86					0,77					2,19				
IC INFERIOR		0,31					0,28					0,79				
IC SUPERIOR		2,30					2,13					2,05				

Fuente: Test cognitivos y disejecutivos aplicados a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013Quito.
Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

4.8 Análisis bivariable de control metabólico con los resultados obtenidos en los test de valoración cognitiva.

Los indicadores de control metabólico en pacientes con DM2 fueron analizados buscando una correlación significativa con la presencia o no de síndrome disejecutivo. Sin embargo en la mayoría de resultados obtenidos no se encontró significancia. Al realizar el análisis de colesterol total con los test cognitivos únicamente se encontró significancia con el test TRC ($p\ 0,041$) Tabla 21. En el test Figura compleja de Rey a la copia que evalúa la función visoespacial al relacionarle con el HDL se encontró significancia ($p\ 0,03$) Tabla 24.

La microalbuminuria relacionada con los test TRC y Figura compleja de Rey a la orden tienen relación significativa ($p\ 0,047$ y $0,015$) respectivamente tabla 26.

Tabla 20. HbA1c y test cognitivos

HBA1C	MMSE	TRO	TRC	Figura compleja de REY copia	Figura compleja de REY orden	MOCA	HADS ANSIEDAD	HADS DEPRESIÓN	CDR
U de Mann-Whitney	1685	1766	1800	1835,5	1809	1840	1766	1735,5	1634
Z	-0,849	-0,431	-0,275	-0,118	-0,249	-0,051	-0,429	-0,601	-1,193
Valor p	0,396	0,667	0,783	0,906	0,803	0,959	0,668	0,548	0,233
Media HbA1c <7%	26,48	7,23	9,007	1,81	1,03	20,86	8,58	3,96	0,465
Media HbA1c >7%	26,54	7,30	9,000	1,83	1,00	20,96	8,83	4,56	0,538
Diferencia de medias	0,061	-0,071	0,006	-0,21	0,028	-0,100	-0,244	-0,599	-0,07

Fuente: Test cognitivos y disejecutivos aplicados a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito. Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

Tabla 21. Colesterol total con test cognitivos

	MMSE	TRO	TRC	Figura compleja REY copia	Figura compleja REY orden	MOCA	HADS ansiedad	HADS depresión	CDR
U de Mann-Whitney	1543	1449	1306,5	1486	1585,5	1485	1544	1379,5	1496,5
Z	-0,622	-1,13	-2,041	-1,476	-0,463	-0,931	-0,613	-1,543	-0,94
Valor p	0,534	0,258	0,041	0,14	0,644	0,352	0,54	0,123	0,347
Media de Col-T > 200 mg/dl	26,26	7,47	9,19	1,87	1,05	20,33	9,15	3,72	0,42
Media de Col-T <200 mg/dl	26,64	7,17	8,91	1,79	1,00	21,16	8,47	4,44	0,52
Diferencia de medias	- 0,379	0,303	0,274	0,084	0,051	-0,831	0,683	-0,717	-0,106

Fuente: Test cognitivos y disejecutivos aplicados a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito. Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

Tabla 22. C-LDL con test cognitivos

	MMSE	TRO	TRC	Figura compleja de REY copia	Figura compleja de REY orden	MOCA	HADS ANSIEDAD	HADS DEPRESIÓN	CDR
U de Mann-Whitney	1620	1688	1668	1631	1683,5	1508,5	1666	1267,5	1672
Z	-0,437	-0,072	-0,192	-0,599	-0,114	-1,028	-0,189	-2,377	-0,17
Valor p	0,662	0,942	0,848	0,549	0,909	0,304	0,85	0,017	0,865
<i>Media c-LDL >100mg/dl</i>	26,39	7,02	8,93	1,83	1,02	20,24	8,68	3,10	0,50
<i>Media c-LDL >100mg/dl</i>	26,58	7,38	9,03	1,81	1,01	21,23	8,69	4,76	0,49
<i>Diferencia de medias</i>	-0,188	-0,361	-0,097	0,022	0,012	-0,985	-0,004	-1,661	0,006

Fuente: Test cognitivos y disejcutivos aplicados a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito.
Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

Tabla 23. Triglicéridos con test cognitivos

	MMSE	TRO	TRC	Figura compleja de REY copia	Figura compleja de REY orden	MOCA	HADS ANSIEDAD	HADS DEPRESIÓN	CDR
U de Mann-Whitney	1881,5	1832,5	1722	1872,5	1817,5	1808,5	1887	1773,5	1891,5
Z	-0,202	-0,448	-1,078	-0,392	-0,621	-0,566	-0,173	-0,763	-0,163
Valor p	0,84	0,654	0,281	0,695	0,535	0,571	0,863	0,446	0,871
<i>Media TG >150mg/dl</i>	<i>26,44</i>	<i>7,06</i>	<i>9,05</i>	<i>1,84</i>	<i>0,98</i>	<i>21,00</i>	<i>8,68</i>	<i>4,32</i>	<i>0,47</i>
<i>Media TG <150mg/dl</i>	<i>26,59</i>	<i>7,47</i>	<i>8,95</i>	<i>1,79</i>	<i>1,05</i>	<i>20,80</i>	<i>8,69</i>	<i>4,10</i>	<i>0,51</i>
<i>Diferencia de medias</i>	<i>-0,146</i>	<i>-0,411</i>	<i>0,104</i>	<i>0,054</i>	<i>-0,065</i>	<i>0,197</i>	<i>-0,006</i>	<i>0,219</i>	<i>-0,0402</i>

Fuente: Test cognitivos y disejecutivos aplicados a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito.
Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

Tabla 24. C-HDL con test cognitivos

	MMSE	TRO	TRC	Figura compleja de REY copia	Figura compleja de REY orden	MOCA	HADS ANSIEDAD	HADS DEPRESIÓN	CDR
U de Mann-Whitney	6,5	8,5	2	1,5	9,5	24,5	3	24,5	57
Z	-1,552	-1,491	-1,796	-2,68	-1,735	-1,036	-1,639	-1,066	-0,136
VALOR p	,113 ^a	,145 ^a	,048 ^a	,032	,161 ^a	,403 ^a	0,065	0,403	0,935
<i>Media c-HDL Mujeres <50mg/dl</i>	26,57	7,47	9,02	1,95	1,02	21,57	8,14	4,16	0,45
<i>Media c-HDL Mujeres >50mg/dl</i>	26,49	7,15	8,99	1,74	1,01	20,54	8,99	4,24	0,51
<i>Diferencia de Medias Mujeres</i>	0,081	0,327	0,029	0,217	0,010	1,031	-0,851	-0,078	-0,064
<i>Media c-HDL Hombres <45mg/dl</i>	26,06	7,75	9,33	1,94	1,06	21,17	7,94	3,61	0,44
<i>Media c-HDL Hombres <45mg/d</i>	26,59	7,18	8,94	1,79	1,01	20,86	8,81	4,31	0,50
<i>Diferencia de medias Hombres</i>	-0,539	0,566	0,385	0,152	0,046	0,308	-0,867	0,700	-0,060

Fuente: Test cognitivos y disejecutivos aplicados a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito.
Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

Tabla 25. Creatinina con test cognitivos

	MMSE	TRO	TRC	Figura compleja de REY copia	Figura compleja REY orden	MOCA	HADS ANSIEDAD	HADS DEPRESIÓN	CDR
U de Mann-Whitney	809,5	846	772,5	832	826	785	738	637,5	777,5
Z	-0,41	-0,135	-0,737	-0,381	-0,338	-0,59	-0,942	-1,741	-0,699
VALOR p	0,682	0,893	0,461	0,703	0,735	0,555	0,346	0,082	0,484
<i>Media creatinina >1,3 mg/dl</i>	26,69	7,36	9,000	1,85	1,00	21,04	6,92	2,42	0,40
<i>Media creatinina <1,3 mg/dl</i>	26,47	7,24	9,005	1,81	1,02	20,87	9,15	4,68	0,52
<i>Diferencia de medias</i>	0,223	0,125	-0,005	0,040	-0,020	0,171	-2,230	-2,261	-0,116

Fuente: Test cognitivos y disejecutivos aplicados a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito.
Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

Tabla26. Microalbuminuria con test cognitivos

	MMSE	TRO	TRC	Figura compleja de REY copia	Figura compleja de REY orden	MOCA	HADS ANSIEDAD	HADS DEPRESIÓN	CDR
U de Mann-Whitney	382,5	356	283	388	264	384,5	397	440	299,5
Z	-0,837	-1,106	-1,989	-1,236	-2,429	-0,811	-0,684	-0,252	-1,815
Valor p	0,402	0,269	0,047	0,216	0,015	0,418	0,494	0,801	0,07
<i>Media microalbuminuria >20</i>	25,56	7,08	8,61	1,67	1,17	19,61	8,22	4,28	0,417
<i>Media microalbuminuria <20</i>	26,68	7,29	9,07	1,84	0,99	21,12	8,76	4,20	0,509
<i>Diferencia de medias</i>	-1,124	-0,213	-0,459	-0,173	0,176	-1,512	-0,542	0,080	-0,092

Fuente: Test cognitivos y disejecutivos aplicados a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito.
Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

Tabla 27. Presión sistólica con test cognitivos

	MMSE	TRO	TRC	Figura compleja de REY copia	Figura compleja de REY orden	MOCA	HADS ANSIEDAD	HADS DEPRESIÓN	CDR
U de Mann-Whitney	1758	1585,5	1750	1612	1757	1655,5	1752,5	1769	1707
Z	-0,188	-1,086	-0,246	-1,505	-0,229	-0,718	-0,215	-0,133	-0,488
Valor p	0,851	0,277	0,806	0,132	0,819	0,473	0,83	0,894	0,625
<i>Media presión sistólica >130mmHg</i>	<i>26,05</i>	<i>6,95</i>	<i>8,87</i>	<i>1,76</i>	<i>1,00</i>	<i>20,67</i>	<i>8,84</i>	<i>3,95</i>	<i>0,47</i>
<i>Media presión sistólica <130mmHg</i>	<i>26,88</i>	<i>7,51</i>	<i>9,10</i>	<i>1,86</i>	<i>1,03</i>	<i>21,09</i>	<i>8,57</i>	<i>4,42</i>	<i>0,51</i>
<i>Diferencia de medias</i>	<i>-0,830</i>	<i>-0,559</i>	<i>-0,236</i>	<i>-0,091</i>	<i>-0,029</i>	<i>-0,414</i>	<i>0,271</i>	<i>-0,475</i>	<i>-0,041</i>

Fuente: Test cognitivos y disejecutivos aplicados a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito.

Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

Tabla 28. Presión diastólica con test cognitivos

	MMSE	TRO	TRC	Figura compleja de REY copia	Figura compleja de REY orden	MOCA	HADS ANSIEDAD	HADS DEPRESIÓN	CDR
U de Mann-Whitney	991,5	948	1085	1010,5	1126,5	1076	882,5	1095	948
Z	-1,104	-1,382	-0,531	-1,552	-0,269	-0,551	-1,799	-0,441	-1,489
Valor p	0,27	0,167	0,595	0,121	0,788	0,582	0,072	0,659	0,137
<i>Media presión diastólica >80mmHg</i>	<i>26,35</i>	<i>6,91</i>	<i>9,11</i>	<i>1,77</i>	<i>1,06</i>	<i>21,03</i>	<i>7,81</i>	<i>3,71</i>	<i>0,387</i>
<i>Media presión diastólica <80mmHg</i>	<i>26,57</i>	<i>7,38</i>	<i>8,96</i>	<i>1,83</i>	<i>1,00</i>	<i>20,86</i>	<i>8,98</i>	<i>4,38</i>	<i>0,532</i>
<i>Diferencia de medias</i>	<i>-0,215</i>	<i>-0,462</i>	<i>0,145</i>	<i>-0,054</i>	<i>0,065</i>	<i>0,172</i>	<i>-1,172</i>	<i>-0,667</i>	<i>-0,145</i>

Fuente: Test cognitivos y disejecutivos aplicados a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CSN° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito.
Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

4.9 Estimación del OR de síndrome disejecutivo con control metabólico.

En la estimación del OR entre el control metabólico y la presencia de síndrome disejecutivo se encontró como hallazgos importantes los siguientes: HbA1c > 7% presentó riesgo de síndrome disejecutivo en el test TRO (OR 1,85); el colesterol total > 200mg/dl tiene riesgo de deterioro cognitivo identificado con el MMSE (OR 1,65); con un valor de HDL < 45mg/dl se identificó riesgo en presentar alteración de la función visoespacial con el test TRO (OR 4,55); la presión arterial sistólica elevada > 130mmhg también presentó riesgo de alteración en la función visoespacial analizada con el TRO (OR 1,91). Tabla 29.

Tabla 29. Estimación de OR de síndrome disejecutivo con control metabólico.

CONTROL METABÓLICO	TEST COGNITIVOS						
	OR	MMSE	MoCA	TRO	TRC	REY COPIA	REY OREN
HBA1C*		1,26	1,24	1,85	0,67	1,36	0,64
	IC INFERIOR	0,61	0,44	0,81	0,23	0,5	0,25
	IC SUPERIOR	2,63	3,46	4,22	1,65	3,71	1,66
COLESTEROL TOTAL**	OR	1,65	0,68	0,98	0,58	0,85	0,6
	IC INFERIOR	0,76	0,24	0,41	0,17	0,98	0,23
	IC SUPERIOR	3,56	1,91	2,35	1,89	1,31	1,65
HDL ***	OR	1,04	0,45	4,55	2,06	0,86	0,8
	IC INFERIOR	0,32	0,05	0,56	0,25	0,73	0,16
	IC SUPERIOR	3,39	3,7	36,58	16,99	0,9	3,96
LDL****	OR	1,07	0,98	1,56	1,01	0,68	0,83
	IC INFERIOR	0,5	0,34	0,67	0,35	0,22	0,32

	IC SUPERIOR	2,29	2,84	3,59	2,98	2,05	2,19
TRIGLICÉRIDOS*****	OR	1,23	0,8	1,89	1,63	0,85	1,29
	IC INFERIOR	0,6	0,29	0,83	0,58	0,31	0,51
	IC SUPERIOR	2,24	2,18	4,33	4,53	2,26	3,27
CREATININA*****	OR	1,1	1,38	0,83	1,55	1	1,33
	IC INFERIOR	0,46	0,36	0,3	0,5	0,3	0,38
	IC SUPERIOR	2,66	5,2	2,96	4,85	3,37	4,03
MICROALBUMINURIA** *****	OR	1,58	1,42	1,53	1,21	1,73	0,35
	IC INFERIOR	0,58	0,29	0,52	0,31	0,5	0,11
	IC SUPERIOR	4,32	6,79	4,5	4,7	5,97	1,08
PRESIÓN SISTÓLICA*****	OR	1,28	1,3	1,91	1,69	1,9	0,75
	IC INFERIOR	0,62	0,46	0,84	0,61	0,7	0,3
	IC SUPERIOR	2,63	3,61	4,31	4,63	5,12	1,9
PRESIÓN DIASTÓLICA*****	OR	0,63	0,84	1,53	0,83	1,47	0,5
	IC INFERIOR	0,26	0,27	0,63	0,25	0,5	0,19
	IC SUPERIOR	1,48	2,59	3,75	2,75	4,29	1,36
*>7%; **>200mg/dl; ***>45mg/dl; ****>100mg/dl; *****>150mg/dl; ****>1,3mg/dl; *****>20; *****>130mmhg; *****>80mmhg							

Fuente: Test cognitivos y disejecutivos aplicados a pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna del CS° 4 de Chimbacalle en el año 2013 Quito.

Elaborado por: Alarcón Karen y Andrade Irina

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

La diabetes es considerada como una enfermedad epidémica en la actualidad, con cerca de 371 millones de personas con diabetes en todo el mundo (Federation, 2012) La DM2 es una enfermedad crónica que conduce a complicaciones a largo plazo, que incluyen el riesgo de cambios cognitivos (Sarah Wild, 2004) (Yamazaki et al., 2011). Un estado cognitivo conservado es esencial para la comprensión del tratamiento y su cumplimiento. Las funciones cognitivas y dentro de estas la ejecutivas permiten un buen funcionamiento y entendimiento de planes complejos que son particularmente importantes para los pacientes con DM2 es por esto que desde hace algún tiempo estudios (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993)(Bailey, Grant, & Evans, 1998) hacen referencia de una disminución de las complicaciones relacionadas con la diabetes después de un buen control glicémico sin embargo los regímenes de tratamiento se han vuelto más complejos en un esfuerzo de lograr este objetivo. No obstante, los pacientes adultos mayores con diabetes y disfunción cognitiva concomitante pueden ser incapaces de seguir regímenes de tratamiento complicados (por ejemplo, inyecciones diarias de insulina y múltiples medicamentos por vía oral). Estos pacientes pueden tener aumento del riesgo de las complicaciones del tratamiento (por ejemplo, la omisión de las comidas que conducen a la hipoglucemia o dosis incorrecta de inyecciones de insulina y/o medicamentos orales). Por lo tanto la disfunción cognitiva es una comorbilidad importante que tiene que ser identificada en los pacientes con

diabetes para ajuste de objetivos y/o individualización y la simplificación de los planes de tratamiento.

La evidencia sugiere una asociación compleja entre la función cognitiva y el control glucémico en pacientes con DM2. La comprensión de esta relación compleja requiere el estudio de diversos grupos de pacientes con esta enfermedad para poder probar explicaciones alternativas de esta asociación. Este estudio probó la hipótesis de que los pacientes con DM2 presentan síndrome disejecutivo sin embargo la hipótesis de que la causa de este síndrome es la DM2 en si es discutible. La prevalencia de síndrome disejecutivo en los pacientes del estudio fue alta 92,7% al igual que en el estudio de Shuba N y Karan en el que la prevalencia de síndrome disejecutivo fue del 63,33%. (Alencar, Cobas, & Gomes, 2010)

En el estudio, se examinó el estado mental de los pacientes con DM2 a través de 4 test que fueron: MMSE, MoCA, TRC y TRO, FIGURA COMPLEJA DE REY y CDR.

Los test MMSE y el MoCA pueden sufrir la influencia del nivel de educación (Erkinjuntti, 2009). De acuerdo con esto en el presente estudio la puntuación total alcanzada en la prueba fue mayor en los pacientes con educación mayor a 6 años de estudios y a la vez la asociación entre los test de valoración disejecutiva y los años de educación fue significativa ($p 0,0008$).

A nivel mundial la prevalencia de DM2 es similar en hombres y mujeres, pero es ligeramente más alta en hombres mayores de 60 años y en mujeres de edades más avanzadas, en general en los estudios se observa que la prevalencia de DM2 es mayor en

hombres pero hay más mujeres con DM2 que hombres, la explicación podría ser el mayor número de mujeres de edad avanzada que hombres en la población y la creciente prevalencia de DM2 con la edad (D. G. Bruce, 2008). En el estudio el sexo femenino predominó en el tamaño muestral debido a que la mayoría de pacientes con DM2 que acuden al centro de salud donde fue realizado son mujeres, esto coincide con otros estudios de prevalencia (Peña et al., 2011).

Diversos estudios que se realizaron para la correlación de la edad, el sexo, la duración de la diabetes y la HbA1C en el deterioro cognitivo mostraron resultados contradictorios. En el estudio realizado una edad mayor a 65 años presento más riesgo de deterioro cognitivo al ser analizada con el MMSE (OR 2,77. 95% IC 1,31-5,85) y el Moca (OR 6,37. 95% IC 1,39-29,10). Este resultado es similar al del estudio realizado por Bruce, D. et.al. (OR 4.0, 95% CI 1.59-10.10).

En el estudio realizado el sexo femenino tuvo menor puntuación en los test de valoración cognitiva al igual que en el estudio realizado por Gregg,Y.et.al.

Los pacientes con mayor tiempo de enfermedad logrado puntuaciones más bajas en las pruebas según el estudio de Gregg,Y.et.al. en el que 57% a 114% de los pacientes con un tiempo de enfermedad mayor a 15 años tuvieron alteracion cognitiva. (Gregg, Yaffe, 2000)(D. G. Bruce, 2008) . En el estudio realizado los hallazgos fueron distintos a los de la bibliografía, pacientes con mayor duración de la enfermedad tuvieron puntuaciones buenas en los test. El 54% de pacientes con un tiempo de enfermedad mayor a 10 años no presento alteración cognitiva.

En el estudio de D. G. Bruce et al. se determinó un control de la glucemia mediante la medición de la HbA1c y observó que no tenía asociación con la puntuación de los test y tampoco se relacionaba con posible demencia en el periodo de evaluación.

Al igual que en otros estudios el control glucémico medido por HbA1c no tuvo asociación con las puntuaciones de ninguno de los test realizados. Es importante mencionar que se consideró un promedio de los valores de HbA1c medidos en los años 2012 y 2013. En contraste en el estudio de M. Munshi et al. se demostró correlación entre varias funciones ejecutivas y el control glicémico con HbA1c.

En la investigación no se tomó en cuenta los valores de glucosa, sino los valores de HbA1c al contrario del estudio “*Glucose Levels and Risk of Dementia 2013*” en el cual se encontró asociación significativa entre el control glucémico alterado en cuanto a niveles altos de glucosa en sangre y demencia (Crane et al., 2013).

La diabetes no suele ocurrir aislada. L. Hassing et al. demostró que la hipertensión por sí sola no se asocia a deterioro cognitivo, pero cuando se combina con la diabetes aumenta el riesgo de deterioro cognitivo (Hassing et al., 2004). Lo cual es consistente con estudios previos (Posner HB, 2002) (Kuusisto et al., 1993). En nuestro estudio los pacientes con HTA y dislipidemia tuvieron puntuaciones bajas en los test y se encontró asociación entre la presión arterial diastólica y el MMSE, colesterol total y TRC y entre HDL con el test de la figura compleja de Rey.

En cuanto a las limitaciones del proyecto, en primer lugar fue la falta de un control integral adecuado en pacientes con diabetes de otros centros de salud, lo que

imposibilitaba una comparación del universo de pacientes utilizados con un grupo control, dado que se hubieran presentado sesgos.

Además se necesitaba un control de glicemia el día que se aplicaba los test a los pacientes que permita hacer un análisis bivariable con el test cognitivo que resulte en una significancia estadística, esto no fue posible en todas las ocasiones, es por eso que se pudo pasar por alto una hipoglicemia o hiperglicemia marcada que provocaba alteraciones en las respuestas dadas por ese paciente en particular.

Se pudo apreciar una alta prevalencia de pacientes analfabetos o pacientes iniciando en programas de alfabetización, lo cual fue tomado como criterio de exclusión y disminuyó la cantidad de pacientes a quienes se aplicó el test.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- La prevalencia de síndrome disejecutivo en la población de pacientes con DM2 que acuden a la consulta externa de medicina interna en el CSN°4 fue del 22,72 (95% IC 18,97-26,47)
- La prevalencia de síndrome disejecutivo en la muestra estudiada fue del 92,745 (95% IC 87,77-97,71)
- Al realizar el análisis bivariable entre los test que evalúan funciones ejecutivas y los parámetros de control metabólico no se encontró asociación significativa entre la presencia de síndrome disejecutivo y un mal control metabólico.
- Los factores sociodemográficos como son la edad >65 años, sexo femenino, escolaridad < de 6 años tienen asociación significativa con la presencia de síndrome disejecutivo.
- Un tiempo de enfermedad superior a 10 años no se relacionó significativamente con la presencia de síndrome disejecutivo.
- Es importante mencionar que no existen un test de oro en cuanto a valoración cognitiva y además existe deterioro en diferentes funciones ejecutivas y posiblemente esto sea lo que no permite una correlación significativa al compararla con el control metabólico.
- Posiblemente sea el estado hiperglicémico en varios años lo que determina un deterioro cognitivo.

6.1 RECOMENDACIONES

Se recomienda a futuros estudiantes que tengan interés en el proyecto y su complementación. En este caso se sugiere la evaluación periódica a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con herramientas de evaluación cognitiva específicamente para la búsqueda del síndrome disejecutivo.

Es relevante la implementación de un test de cognición elaborado en el Ministerio de Salud Pública, que se convierta en una fuente en común para que los médicos podamos utilizarla de forma práctica y oportuna detectando así posibles casos de deterioro cognitivo.

Cabe recalcar que se debe mejorar la calidad de atención tanto en los centros de salud como en hospitales para que los pacientes con diabetes tengan un acceso completo a medicamentos, y un control periódico integral.

Además es necesaria la realización de estudios de casos y controles para poder determinar si la DM2 es la causante del síndrome disejecutivo o la causa son los factores demográficos.

CAPITULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alencar, R. C., Cobas, R. A., & Gomes, M. B. (2010). Assessment of cognitive status in patients with type 2 diabetes through the mini-mental status examination : a cross-sectional study, 1–6.
- Bailey, C. J., Grant, P. J., & Evans, M. (1998). The UK Prospective Diabetes Study. *The Lancet*, 352, 1932–1933.
- Brownlee, M. (2005). The Pathobiology of Diabetic Complications A Unifying Mechanism, 54(June), 1615–1625.
- Bustos, E. G. De, Rica, C., Salvador, E., Stewart, G. L., Ramos, O., & Ortiz, R. V. (n.d.). DE DIAGNÓSTICO , CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 Guías ALAD 2006 de diagnóstico control y tratamiento Integrantes :
- Cacho, J. (2006). Test del dibujo del reloj, 1–3.
- Care, M. (2013). Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes care*, 36 Suppl 1(October 2012), S11–66. doi:10.2337/dc13-S011
- Castillo, R. (2004). Alteraciones emocionales en pacientes diabéticos con nefropatía. *Revista medica IMSS*, 42(5), 379–385.
- Charbonneau, S., Whitehead, V., & Collin, I. (2005). The Montreal Cognitive Assessment , MoCA : A Brief Screening, 695–699.
- Crane, P. K., Walker, R., Hubbard, R. a, Li, G., Nathan, D. M., Zheng, H., ... Larson, E. B. (2013). Glucose levels and risk of dementia. *The New England journal of medicine*, 369(6), 540–8. doi:10.1056/NEJMoa1215740
- D. G. Bruce. (2008). Predictors of cognitive impairment and dementia in older people with diabetes.
- Deterioro Cognitivo Leve: Definicion y Clasificacion. (2012). *Revista Neuropsicología Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 12(1), 151–162.
- Erkinjuntti, R. Y. T. (2009). Correction for age, education and other demographic variables in the use of the Mini Mental State Examination in Finland.
- Federation, I. D. (2012). PREVALENCIA DE DIABETES. *IDF Diabetes ATLAS*, 3–4.

- Gregg, Yaffe, C. (2000). Is Diabetes Associated With Cognitive Impairment and Cognitive Decline Among Older Women? *ARCH INTER MED*, 16(174-180).
- Hara, K. A. J. A. (2007). Consolidation of Declarative Memory in Type 1 Diabetic and Healthy Humans. doi:10.2337/dc07-0067.Additional
- Hassing, L. B., Hofer, S. M., Nilsson, S. E., Berg, S., Pedersen, N. L., McClearn, G., & Johansson, B. (2004). Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Age and ageing*, 33(4), 355–61. doi:10.1093/ageing/afh100
- Huidor, A. A. C. (2012). Una Batería Básica de Evaluación Neuropsicológica. *Revista de neuropsicología, neuropsiquitría y neurociencias*, 12, 1–25.
- Kuusisto, J., Koivisto, K., Mykkanen, L., Helkala, E. L., Vanhanen, M., Hanninen, T., ... Laakso, M. (1993). Essential hypertension and cognitive function. The role of hyperinsulinemia. *Hypertension*, 22(5), 771–779. doi:10.1161/01.HYP.22.5.771
- Li, P. -a., Shuaib, a., Miyashita, H., He, Q.-P., Siesjo, B. K., & Warner, D. S. (2000). Hyperglycemia Enhances Extracellular Glutamate Accumulation in Rats Subjected to Forebrain Ischemia Editorial Comment. *Stroke*, 31(1), 183–192. doi:10.1161/01.STR.31.1.183
- Luchsinger, J. (2007). Relation of Diabetes to Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*, 64, 570–575.
- Manga, U. B. A., Eps, D. C., Ariza, E., Camacho, N., Londoño, E., Niño, C., ... Borda, M. (2005). Factores asociados a control metabólico en pacientes diabéticos tipo 2. *Salud Uniforme*, 21(21), 28–40.
- Miyake, a, Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, a H., Howerter, a, & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cognitive psychology*, 41(1), 49–100. doi:10.1006/cogp.1999.0734
- Miyake, A., & Friedman, N. P. (2012). The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Current directions in psychological science*, 21(1), 8–14. doi:10.1177/0963721411429458
- Mora-simón, S., García-garcía, R., Perea-bartolomé, M. V., Ladera-fernández, V., Unzueta-arce, J., Patino-alonso, M. C., & Rodríguez-sánchez, E. (2012). Deterioro cognitivo leve : detección temprana y nuevas perspectivas. *Rev Neurol*, 54(5), 303–310.

- Morris, A. J. C. (1993). CLINICAL DEMENTIA RATING (CDR) Patient ' s Initials _____ Orientation Questions for Informant : *Alzheimer Diseases Research Center*, 2412–2414.
- Myrna, E. (2008). Control metabólico, estado nutricional y presión arterial de diabetes tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.*, 46(3), 301–310.
- N, S., & Karan. (2012). Assessment of the cognitive status in diabetes mellitus. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 6(10), 1658–62.
doi:10.7860/JCDR/2012/4837.2649
- Peña, J. E., Buitrón-granados, L. V., Ramírez-martínez, J. C., Chavira-mejía, R., Schargrodsky, H., & Champagne, B. M. (2011). Diabetes en México. Estudio CARMELA. *Cir Cir*, 79, 424–431.
- Posner HB, T. M. (2002). The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function.
- Press, R., York, N., Pharmacology, C., & October, R. (1989). Calcium Fluxes , Calcium Antagonists , and Calcium-Related Pathology in Brain Ischemia , Hypoglycemia , and Spreading Depression : A Unifying Hypothesis Siesjö and Finn Bengtsson. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 9, 127–140.
- Rivas-acuña, V., García-barjau, H., Cruz-león, A., Morales-ramón, F., María, R., & Román-alvarez, J. (2011). Prevalencia de ansiedad y depresión en las personas con diabetes mellitus tipo 2. *Red de revistas científicas de américa latina, el Caribe, España y Portugal*, 17, 30–35.
- Sarah Wild, G. R. (2004). Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*, 27(5).
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1993). The Effect Of Intensive Treatment Of Diabetes On The Development And Progression Of Long-Term Complications In Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *The New England Journal Of Medicine*, 329, 977–986.
- Vijayakumar, T. M., Sirisha, G. B. N., Begam, M. D. F., & Dhanaraju, M. D. (2012). Mechanism Linking Cognitive Impairment and Diabetes mellitus. *European Journal of Applied Sciences*, 4(1), 1–5.
- Wenk, G. L. (2006). Neuropathologic Changes in Alzheimer Disease. Potential Targets for Treatment. *J clin Psychiatry*, 67, 3–7.

- Yamazaki, Y., Miwa, T., Sakurai, H., Hanyu, H., Iwamoto, T., & Odawara, M. (2011). Clinical backgrounds and morbidity of cognitive impairment in elderly diabetic patients. *Endocrine journal*, 58(2), 109–15. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21273735>
- Alencar, R. C., Cobas, R. A., & Gomes, M. B. (2010). Assessment of cognitive status in patients with type 2 diabetes through the mini-mental status examination : a cross-sectional study, 1–6.
- Bailey, C. J., Grant, P. J., & Evans, M. (1998). The UK Prospective Diabetes Study. *The Lancet*, 352, 1932–1933.
- Brownlee, M. (2005). The Pathobiology of Diabetic Complications A Unifying Mechanism, 54(June), 1615–1625.
- Bustos, E. G. De, Rica, C., Salvador, E., Stewart, G. L., Ramos, O., & Ortiz, R. V. (n.d.). DE DIAGNÓSTICO , CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 Guías ALAD 2006 de diagnóstico control y tratamiento Integrantes :
- Cacho, J. (2006). Test del dibujo del reloj, 1–3.
- Care, M. (2013). Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes care*, 36 Suppl 1(October 2012), S11–66. doi:10.2337/dc13-S011
- Castillo, R. (2004). Alteraciones emocionales en pacientes diabéticos con nefropatía. *Revista medica IMSS*, 42(5), 379–385.
- Charbonneau, S., Whitehead, V., & Collin, I. (2005). The Montreal Cognitive Assessment , MoCA : A Brief Screening, 695–699.
- Crane, P. K., Walker, R., Hubbard, R. a, Li, G., Nathan, D. M., Zheng, H., ... Larson, E. B. (2013). Glucose levels and risk of dementia. *The New England journal of medicine*, 369(6), 540–8. doi:10.1056/NEJMoa1215740
- D. G. Bruce. (2008). Predictors of cognitive impairment and dementia in older people with diabetes.
- Deterioro Cognitivo Leve: Definicion y Clasificacion. (2012). *Revista Neuropsicología Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 12(1), 151–162.

- Erkinjuntti, R. Y. T. (2009). Correction for age, education and other demographic variables in the use of the Mini Mental State Examination in Finland.
- Federation, I. D. (2012). PREVALENCIA DE DIABETES. *IDF Diabetes ATLAS*, 3–4.
- Gregg, Yaffe, C. (2000). Is Diabetes Associated With Cognitive Impairment and Cognitive Decline Among Older Women? *ARCH INTER MED*, 16(174-180).
- Hara, K. A. J. A. (2007). Consolidation of Declarative Memory in Type 1 Diabetic and Healthy Humans. doi:10.2337/dc07-0067.Additional
- Hassing, L. B., Hofer, S. M., Nilsson, S. E., Berg, S., Pedersen, N. L., McClearn, G., & Johansson, B. (2004). Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Age and ageing*, 33(4), 355–61. doi:10.1093/ageing/afh100
- Huidor, A. A. C. (2012). Una Batería Básica de Evaluación Neuropsicológica. *Revista de neuropsicología, neuropsiquitría y neurociencias*, 12, 1–25.
- Kuusisto, J., Koivisto, K., Mykkanen, L., Helkala, E. L., Vanhanen, M., Hanninen, T., ... Laakso, M. (1993). Essential hypertension and cognitive function. The role of hyperinsulinemia. *Hypertension*, 22(5), 771–779. doi:10.1161/01.HYP.22.5.771
- Li, P. -a., Shuaib, a., Miyashita, H., He, Q.-P., Siesjo, B. K., & Warner, D. S. (2000). Hyperglycemia Enhances Extracellular Glutamate Accumulation in Rats Subjected to Forebrain Ischemia Editorial Comment. *Stroke*, 31(1), 183–192. doi:10.1161/01.STR.31.1.183
- Luchsinger, J. (2007). Relation of Diabetes to Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*, 64, 570–575.
- Manga, U. B. A., Eps, D. C., Ariza, E., Camacho, N., Londoño, E., Niño, C., ... Borda, M. (2005). Factores asociados a control metabólico en pacientes diabéticos tipo 2. *Salud Uniforme*, 21(21), 28–40.
- Miyake, a, Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, a H., Howerter, a, & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cognitive psychology*, 41(1), 49–100. doi:10.1006/cogp.1999.0734
- Miyake, A., & Friedman, N. P. (2012). The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Current directions in psychological science*, 21(1), 8–14. doi:10.1177/0963721411429458

- Mora-simón, S., García-garcía, R., Perea-bartolomé, M. V., Ladera-fernández, V., Unzueta-arce, J., Patino-alonso, M. C., & Rodríguez-sánchez, E. (2012). Deterioro cognitivo leve : detección temprana y nuevas perspectivas. *Rev Neurol*, 54(5), 303–310.
- Morris, A. J. C. (1993). CLINICAL DEMENTIA RATING (CDR) Patient ' s Initials
Orientation Questions for Informant : *Alzheimer Diseases Research Center*, 2412–2414.
- Myrna, E. (2008). Control metabólico, estado nutricional y presión arterial de diabetes tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.*, 46(3), 301–310.
- N, S., & Karan. (2012). Assessment of the cognitive status in diabetes mellitus. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 6(10), 1658–62.
doi:10.7860/JCDR/2012/4837.2649
- Peña, J. E., Buitrón-granados, L. V., Ramírez-martínez, J. C., Chavira-mejía, R., Schargrotsky, H., & Champagne, B. M. (2011). Diabetes en México. Estudio CARMELA. *Cir Cir*, 79, 424–431.
- Posner HB, T. M. (2002). The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function.
- Press, R., York, N., Pharmacology, C., & October, R. (1989). Calcium Fluxes , Calcium Antagonists , and Calcium-Related Pathology in Brain Ischemia , Hypoglycemia , and Spreading Depression : A Unifying Hypothesis Siesjö and Finn Bengtsson. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 9, 127–140.
- Rivas-acuña, V., García-barjau, H., Cruz-león, A., Morales-ramón, F., María, R., & Román-alvarez, J. (2011). Prevalencia de ansiedad y depresión en las personas con diabetes mellitus tipo 2. *Red de revistas científicas de america latina, el Caribe, España y Portugal*, 17, 30–35.
- Sarah Wild, G. R. (2004). Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*, 27(5).
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1993). The Effect Of Intensive Treatment Of Diabetes On The Development And Progression Of Long-Term Complications In Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *The New England Journal Of Medicine*, 329, 977–986.

- Vijayakumar, T. M., Sirisha, G. B. N., Begam, M. D. F., & Dhanaraju, M. D. (2012). Mechanism Linking Cognitive Impairment and Diabetes mellitus. *European Journal of Applied Sciences*, 4(1), 1–5.
- Wenk, G. L. (2006). Neuropathologic Changes in Alzheimer Disease. Potential Targets for Treatment. *J clin Psychiatry*, 67, 3–7.
- Yamazaki, Y., Miwa, T., Sakurai, H., Hanyu, H., Iwamoto, T., & Odawara, M. (2011). Clinical backgrounds and morbidity of cognitive impairment in elderly diabetic patients. *Endocrine journal*, 58(2), 109–15. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21273735>

ANEXOS